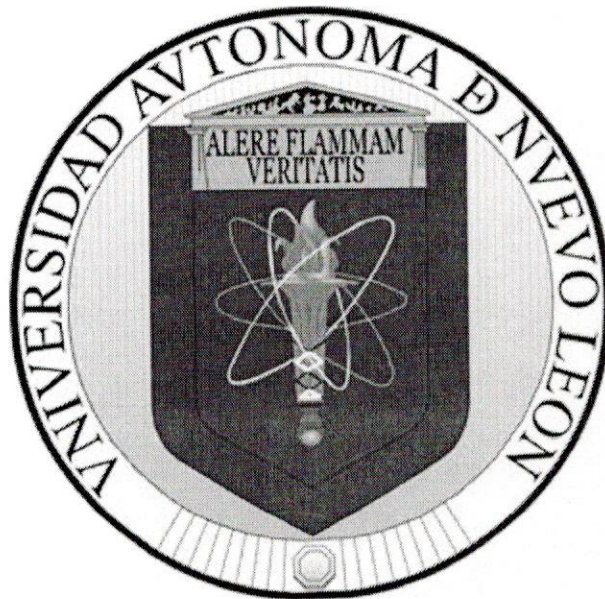


UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO DR. JOSÉ

ELEUTERIO GONZÁLEZ



**EFICACIA Y SEGURIDAD DE L-GLUTAMINA PARA EL TRATAMIENTO
DEL TRASTORNO DE ANSIEDAD GENERALIZADA: UN ESTUDIO
ALEATORIZADO, DOBLE CIEGO Y CONTROLADO CONTRA PLACEBO**

Por

LUIS ARMANDO CENTENO GÁNDARA

**Como requisito parcial para obtener el grado de ESPECIALIDAD EN
PSIQUIATRÍA**

Febrero, 2021

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE L-GLUTAMINA PARA EL TRATAMIENTO
DEL TRASTORNO DE ANSIEDAD GENERALIZADA: UN ESTUDIO
ALEATORIZADO, DOBLE CIEGO Y CONTROLADO CONTRA PLACEBO**

Aprobación de la tesis (firmas de los miembros del jurado):



Dr. José Alfonso Ontiveros Sánchez De La Barquera
Director de la Tesis



Dr. Alfredo Bernardo Cuéllar Barboza
Coordinador de Enseñanza



Dr. Erasmo Saucedo Uribe
Coordinador de Investigación



Dr. Stefan Mauricio Fernández Zambrano
Jefe del Departamento de Psiquiatría



Dr. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

AGRADECIMIENTOS

Mi más sincero agradecimiento al Dr. José Alfonso Ontiveros Sánchez De la Barquera, director de esta tesis, por iniciarme en el mundo de la investigación clínica, por compartirme su pasión y dedicación por la investigación y por su calidad humana. Sin duda, sin él, este trabajo no hubiese sido posible.

También agradezco a la estudiante de medicina, Ana Zurisadai Hernández Díaz, por su ardua y diligente labor al elaborar y cumplimentar la base de datos necesaria para el análisis bioestadístico de esta tesis. De igual forma, sin ella, este trabajo no hubiese sido posible.

Adicionalmente, agradezco al Departamento de Psiquiatría del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” por la formación que me brindó y ser el ambiente donde esta investigación se originó y llevó a cabo.

Por último, agradezco a las personas que participaron como sujetos de investigación por su generosidad, valor y voluntad en participar en este estudio.

DEDICATORIA

A mis padres, quienes me dieron la vida.

A los Dres. Jorge Luis Velázquez Rodríguez y Sergio Alexeey Loredó Díaz, quienes
me salvaron la vida.

A Alejandra, quien representa el futuro de la vida.

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo	Página
1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. Historia del trastorno de ansiedad generalizada.....	1
1.2. Conceptos y definiciones sobre ansiedad y trastorno de ansiedad generalizada.....	5
1.2.1. Ansiedad.....	5
1.2.2. Síndrome de humor ansioso.....	6
1.2.3. Trastorno de ansiedad generalizada.....	7
1.3. Epidemiología del trastorno de ansiedad generalizada.....	7
1.3.1. Prevalencia.....	7
1.3.2. Edad de inicio.....	8
1.3.3. Factores de riesgo.....	9
1.3.4. Comorbilidad.....	9
1.4. Biología del trastorno de ansiedad generalizada.....	10
1.4.1. Factores genéticos.....	10
1.4.2. Estudios de heredabilidad.....	11
1.4.3. Estudios de asociación y ligamiento.....	12
1.4.4. Neurotransmisores.....	13
1.4.4.1. Noradrenalina.....	13
1.4.4.2. Serotonina.....	14
1.4.4.3. Ácido gamma aminobutírico.....	14
1.5. Diagnóstico del trastorno de ansiedad generalizada.....	15
1.6. Tratamiento farmacológico del trastorno de ansiedad generalizada.....	15
1.6.1. Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina.....	19

1.6.2. Inhibidores de la recaptura de noradrenalina y serotonina.....	21
1.6.3. Buspirona.....	22
1.6.4. Pregabalina.....	23
1.6.5. Benzodiazepinas.....	23
1.6.6. Otros antidepresivos.....	25
1.6.7. Antipsicóticos.....	26
1.7. Terapia cognitiva-conductual para el trastorno de ansiedad	
Generalizada.....	27
1.8. Pronóstico del trastorno de ansiedad generalizada.....	29
1.9. Áreas de incertidumbre del trastorno de ansiedad generalizada.....	30
1.10. Propiedades bioquímicas y biológicas de la glutamina.....	31
1.10.1. Generalidades.....	31
1.10.2. Fisiología.....	32
1.10.3. Hipótesis sobre su mecanismo de acción en el tratamiento del	
trastorno de ansiedad generalizada.....	34
1.10.4. Administración.....	35
1.10.5. Efectos adversos.....	35
1.10.6. Interacciones farmacológicas.....	36
2. PROBLEMA DE ESTUDIO.....	37
2.1. Definición del problema.....	37
2.2. Antecedentes.....	38
2.3. Justificación.....	40
2.4. Objetivos del estudio.....	41
2.4.1. Hipótesis.....	41
2.4.1.1. Hipótesis nula.....	41

2.4.1.2.	Hipótesis alternativa.....	41
2.4.2.	Objetivo Primario.....	42
2.4.3.	Objetivos secundarios.....	42
2.4.3.1.	Respuesta con L-glutamina.....	42
2.4.3.2.	Remisión con L-glutamina.....	43
2.4.4.	Objetivos por subgrupos.....	43
2.4.4.1.	L-glutamina como tratamiento adyuvante a IRS y/o BZD.....	43
2.4.5.	Objetivo sobre eventos adversos.....	44
2.4.5.1.	Eventos adversos durante fase de tratamiento doble ciego.....	44
2.4.5.2.	Eventos adversos durante fase de interrupción del tratamiento.....	44
3.	MATERIALES Y MÉTODOS.....	46
3.1.	Generalidades del diseño del estudio.....	46
3.2.	Población del estudio.....	49
3.2.1.	Criterios de inclusión.....	49
3.2.2.	Criterios de exclusión.....	50
3.2.3.	Criterios de eliminación.....	52
3.2.4.	Definición de Tratamiento Previo Estable.....	52
3.3.	Reclutamiento de participantes.....	53
3.4.	Instrumentos de medición.....	54
3.5.	Cálculo del tamaño de la muestra.....	55
3.6.	Aleatorización y Enmascaramiento.....	57
3.7.	Descripción de la intervención.....	58
3.7.1.	Visita de Cribado.....	60

3.7.2. Visita de seguimiento de la Semana 0.....	60
3.7.3. Visita de seguimiento de la Semana 1.....	61
3.7.4. Visita de seguimiento de la Semana 2.....	62
3.7.5. Visita de seguimiento de la Semana 3.....	62
3.7.6. Visita de seguimiento de la Semana 4.....	63
3.7.7. Visita de seguimiento de la Semana 5.....	63
3.7.8. Visita de seguimiento de la Semana 6.....	64
3.7.9. Visita de seguimiento de la Semana 8.....	65
3.7.10. Visita de seguridad.....	65
3.8. Métodos estadísticos.....	66
3.9. Aspectos éticos.....	67
4. RESULTADOS.....	69
4.1. Flujo de Participantes.....	69
4.2. Datos basales.....	72
4.3. Números analizados.....	77
4.4. Estimación de desenlaces.....	78
4.4.1. Mejoría de síntomas ansiosos.....	79
4.4.2. Respuesta.....	82
4.4.3. Remisión.....	83
4.4.4. L-glutamina como tratamiento adyuvante	
a IRS y/o BZD.....	84
4.5. Análisis auxiliares (<i>post hoc</i>).....	85
4.5.1. Mejoría en la calidad del sueño.....	86
4.5.2. Mejoría de síntomas ansiosos según	
investigador tratante.....	87

4.6. Eventos adversos.....	88
4.6.1. Eventos adversos durante fase de tratamiento	
doble ciego.....	89
4.6.2. Eventos adversos durante fase de interrupción	
del tratamiento.....	91
5. DISCUSIÓN.....	93
5.1. Interpretación.....	94
5.2. Generalización.....	95
5.3. Limitaciones.....	96
5.4. Conclusión.....	97
6. OTRA INFORMACIÓN.....	98
6.1. Aprobación por el comité de ética.....	98
6.2. Registro.....	99
6.3. Protocolo.....	99
6.4. Financiamiento.....	100

BIBLIOGRAFÍA

APÉNDICES

APÉNDICE A.- PROTOCOLO ORIGINAL EN EXTENSO

APÉNDICE B.- APROBACIÓN POR EL CÓMITÉ DE ÉTICA

APÉNDICE C.- FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

APÉNDICE D.- LISTA DE COMPROBACIÓN CONSORT 2010

APÉNDICE E.- ENTREVISTA NEUROPSIQUIÁTRICA

INTERNACIONAL MINI Plus

APÉNDICE F.- ESCALA DE IMPRESIÓN CLÍNICA GLOBAL

APÉNDICE G.- ESCALA DE HAMILTON PARA LA ANSIEDAD

APÉNDICE H.- INVENTARIO DE ANSIEDAD ESTADO-RASGO

APÉNDICE I.- ESCALA PARA EL TRASTORNO DE ANSIEDAD
GENERALIZADA

APÉNDICE J.- ESCALA DE DEPRESIÓN DE MONTGOMERY-ASBERG

APÉNDICE K.- ESCALA DE EFECTOS SECUNDARIOS

APÉNDICE L.- ÍNDICE DE CALIDAD DE SUEÑO DE PITTSBURGH

APÉNDICE M.- INVENTARIO DE DISCAPACIDAD DE SHEEHAN

LISTA DE TABLAS

Tabla	Página
I. Psicofármacos comúnmente utilizados para el tratamiento del TAG.....	17
II. Cronograma de mediciones para cada visita de seguimiento.....	48
III. Tabla cruzada para cálculo del tamaño de la muestra.....	56
IV. Características basales demográficas y clínicas de toda la Muestra.....	73
V. Características basales demográficas y clínicas para cada Grupo.....	75
VI. Respuesta en HAMA al punto final del tratamiento.....	82
VII. Respuesta en ICG-M al punto final del tratamiento.....	82
VIII. Remisión en HAMA al punto final del tratamiento.....	83
IX. Eventos adversos más comunes durante la fase de tratamiento doble ciego.....	90
X. Eventos adversos más comunes durante la fase de interrupción del tratamiento.....	92

LISTA DE FIGURAS

Figura	Página
1. Modelo cognitivo-conductual.....	28
2. Ciclo Glutamina-Glutamato/GABA.....	34
3. Diagrama de flujo.....	71
4. Resultados HAMA.....	80
5. Resultados ICG-M.....	80
6. Resultados ICG-S.....	81
7. Resultados GAD-7.....	81
8. L-glutamina como adyuvante a IRS y/o BZD.....	85
9. Resultados ICSP.....	86
10. Mejoría de síntomas ansiosos según investigador.....	88
11. Resultados MADRS.....	91

NOMENCLATURA

Asp	Aspartato
BZD	Benzodiazepinas
Ca ²⁺	Ion de calcio
CIE-10	Clasf. Internacional de Enfermedades
Cl ⁻	Ion de cloro, cloruro
COVID-19	Enfermedad por SARS-CoV-2
DSM	Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales
DSM-IV-TR	DSM, 4ta edición, texto revisado
DSM-5	DSM, 5ta edición
g	Gramos
GABA	Ácido gamma-aminobutírico
GABAA	Receptor de GABA tipo A
GAD1	Polimorfismo 1 del gen GAD
GAD2	Polimorfismo 2 del gen GAD
GAD-7	Escala para el TAG de 7 ítems

gl	Grados de libertad
Glu	Glutamato
HAMA	Escala de Hamilton para Ansiedad
HAMD	Escala de Hamilton para Depresión
ICG	Escala de Impresión Clínica Global
ICG-M	ICG, subdominio mejoría
ICG-S	ICG, subdominio severidad
ICSP	Índice de Calidad del Sueño
IDARE	Inventario de Ansiedad Rasgo-Estado
IDS	Inventario de Discapacidad Sheehan
IRNS	Inh. de recaptura de NA y 5-HT
IRS	ISRS e ISRN
ISRS	Inh. selectivo de recaptura de 5-HT
JAOS	José Alfonso Ontiveros Sánchez
LACG	Luis Armando Centeno Gándara
L-glutamina	Glutamina levógira
MADRS	Escala de Depresión Montgomery
mCPP	meta-clorfenilpiperazina
mg	miligramo
MINI	Entrevista Neuropsiquiátrica Inter.

NA	Noradrenalina
Na ⁺	Ion de sodio
p	probabilidad de hallazgos por azar
Sig.	Significancia estadística
SNC	Sistema nervioso central
TAG	Trastorno de ansiedad generalizada
TDAH	Trastorno por déficit de atención
TDM	Trastorno depresivo mayor
UANL	Univ. Autónoma de Nuevo León
UKU	Escala de Efectos Adversos
5-HT	5-hidroxitriptamina, serotonina
5-HT1A	Receptor de 5-HT tipo 1A
5-HT2C	Receptor de 5-HT tipo 1C
5-HT3	Receptor de 5-HT tipo 3
α	Probabilidad de error tipo I
β	Probabilidad de error tipo II

RESUMEN

Luis Armando Centeno Gándara

Fecha de Graduación: Febrero, 2021

Universidad Autónoma de Nuevo León

Facultad de Medicina y Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”

**Título del Estudio: EFICACIA Y SEGURIDAD DE L-GLUTAMINA PARA EL
TRATAMIENTO DEL TRASTORNO DE ANSIEDAD
GENERALIZADA: UN ESTUDIO ALEATORIZADO, DOBLE CIEGO
Y CONTROLADO CONTRA PLACEBO**

Número de Páginas: 231

**Candidato para obtener el grado de
Especialidad en Psiquiatría**

Área de Estudio: Psiquiatría, Ciencias de la Salud

Diseño del Estudio: Este estudio es un ensayo clínico de grupo paralelos, aleatorizado, doble ciego y controlado contra placebo.

Métodos: Se reclutaron adultos con trastorno de ansiedad generalizada como trastorno clínicamente prioritario en un hospital universitario de tercer nivel de atención. El grupo intervención recibió dosis flexibles entre 5 a 25 gramos de L-glutamina y el grupo control recibió dosis flexibles entre 5 a 25 gramos de placebo. Se hipotetizó que la administración oral de L-glutamina es más eficaz que placebo para disminuir los síntomas ansiosos del trastorno de ansiedad generalizada. La variable de desenlace primaria fue respuesta ICG-M, definida como una calificación de 1 (mucho mejor) o 2 (moderadamente mejor) en la subescala de mejoría de la Escala de Impresión Clínica Global. Los participantes se aleatorizaron en bloques de 2 con una razón de aleatorización

de 1:1. Los participantes e investigadores tratantes y que midieron los desenlaces fueron ciegos a la intervención.

Resultados: No hubo diferencias estadísticamente significativas entre el grupo intervención y control para ninguna de las variables de respuesta. L-glutamina no se asocia a exacerbación o aparición de síntomas depresivos.

Conclusiones: La falta de diferencias estadísticamente significativas entre el grupo intervención y el grupo control respecto a la eficacia de L-glutamina para el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada deben tomarse como inconclusas más que como negativas. Es segura la administración vía oral de L-glutamina en la población de personas con trastorno de ansiedad generalizada.

Registro: Este estudio fue registrado en ClinicalTrials.gov con el número de identificación NCT04274114.

Financiamiento: Este estudio fue financiado por el Instituto de Información e Investigación en Salud Mental A.C.

FIRMA DEL ASESOR:

CAPÍTULO 1

INTRODUCCIÓN

1.1 Historia del trastorno de ansiedad generalizada.

El TAG es considerado como una de las entidades psiquiátricas conceptual y nosológicamente más complejas (Brown, Barlow, & Liebowitz, 1994). Su historia comenzó a finales del siglo XVIII cuando se describió una clase de ansiedad crónica acompañada de preocupación sobre eventos de la vida diaria que podía acompañarse de exacerbaciones paroxísticas (Crocq, 2017).

Panfobia fue primer el término que se usó (en el habla inglesa, a partir del año 1781) para referirse al constructo que incluía lo que ahora se conoce como TAG. Su significado etimológico (pan- y -phobia) corresponde literalmente a miedo a todo (Crocq, 2017; Real Academia Española, 2019a, 2019b). El término fue introducido a la literatura médica en 1763 por el médico francés Boissier de Sauvages en su tratado de nosología médica. En su nosología, el término panfobia tenía algunos subtipos, entre ellos los términos *panophobia hysterica* y *panophobia phrontis*. El concepto de *panophobia hysterica* incluía a personas histéricas e hipocondriacas que experimentaban, al percibir estímulos inofensivos como ruidos o imágenes, miedo súbito, palpitaciones o palidez; Boissier de Sauvages notó que las personas que sufrían este padecimiento podrían presentar síntomas complicados de duelo y miedo. El concepto de *panophobia phrontis* incluía a personas constante y extremadamente preocupadas cuyas molestias los llevaban a evitar las relaciones interpersonales y quejarse de tensión y dolores musculares. Después, en 1902, Albert Pitres y Emmanuel Régis describieron el concepto de panofobia como ‘un estado de ansiedad o terror vago pero permanente... el paciente tiene miedo de todo, la ansiedad, en lugar de estar fijada al mismo objeto, flota como en un sueño y se fija sólo por instantes, de acuerdo con circunstancias aleatorias, pasando de un objeto al siguiente. El síntoma más prominente del estado panfóbico es lo que Freud muy correctamente acuñó como expectación ansiosa’ (Crocq, 2017). Como puede notarse, el concepto de panfobia tiene muchas propiedades en común con el actual concepto de TAG definido por el actual DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013).

En 1869, George Miller Beard describió el concepto de neurastenia: un concepto muy amplio cuyo significado evolucionó gradualmente hasta su inclusión en

la ICD-10. El concepto de neurastenia de Beard incluía al concepto de panfobia como una de sus múltiples manifestaciones (Crocq, 2017).

En 1895, Freud acuñó el término neurosis de ansiedad y ancló teóricamente su etiología en la acumulación de excitación sexual que no podía descargarse en el coito (sin embargo, en aquel tiempo Freud utilizaba el término libidinal como sinónimo de instintivo [Brenner, 1974], por lo que esta afirmación debe tomarse como “acumulación de excitación sexual y agresiva”). Los síntomas de la neurosis de ansiedad incluían: (a) irritabilidad general, (b) expectación ansiosa, (c) ataques de ansiedad, (d) equivalentes de ataques de ansiedad (es decir, síntomas somáticos puros), (e) pavor nocturno, (f) vértigo, (g) fobias simples o agorafobia, (h) náusea, diarrea, y (i) parestesias o dolores reumáticos (Crocq, 2017).

En 1952, se publicó la primera edición del DSM (American Psychiatric Association, 1952) y contenía un capítulo sobre “trastornos psiconeuróticos”. En este libro, los trastornos psiconeuróticos se consideraban “patrones de reacción”. La ansiedad se consideraba una señal de peligro percibida por la parte consciente de la personalidad y las formas en las cuales las personas intentaban manejar esta ansiedad era la causa de las varias clases de “reacciones”. El trastorno “reacción de ansiedad” estaba caracterizado por expectación ansiosa y frecuentemente asociada a síntomas somáticos (Crocq, 2017).

En 1968, se publicó la segunda edición del DSM (American Psychiatric Association, 1968) y renombró las “reacciones” de la primera edición como “neurosis”. El diagnóstico de neurosis de ansiedad estaba caracterizado por preocupación excesiva ansiosa que se extiende al pánico y frecuentemente asociada a síntomas somáticos (Crocq, 2017). Como puede notarse, el concepto de neurosis de

ansiedad tenía muchas propiedades en común con los actuales conceptos de TAG y trastorno de pánico definidos por el actual DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013).

En 1980, se publicó la tercera edición del DSM (American Psychiatric Association, 1980). Fue en esta edición cuando apareció por primera vez el diagnóstico de TAG debido a que las “neurosis de ansiedad” fueron divididas en trastorno de pánico y TAD. Esta separación se debió, importantemente, a la publicación de un ensayo clínico doble ciego y controlado con placebo en el que los ataques de pánico respondían mejor a los antidepresivos que el TAG (Crocq, 2017). Sin embargo, ahora sabemos que esto no es necesariamente cierto. Además, debido a que la comorbilidad entre TAG y TDM disminuía mientras la duración del TAG era mayor, se agregó como criterio diagnóstico para TAG una duración mínima de 6 meses (American Psychiatric Association, 1980).

En 1994, se publicó la cuarta edición del DSM (American Psychiatric Association, 1994). En esta edición se disminuyó de 18 a 6 el número de síntomas que formaban parte de los criterios diagnósticos debido a que se determinó que los síntomas somáticos asociados al TAG eran sustancialmente diferentes a aquellos asociados a otros trastornos de ansiedad como el trastorno de pánico (Crocq, 2017).

Por último, en el 2013, se publicó la quinta edición del DSM (American Psychiatric Association, 2013). Los criterios diagnósticos de esta edición no difieren significativamente de aquellos de la cuarta edición (American Psychiatric Association, 1994) y la esencia del trastorno gira alrededor de preocupación y ansiedad excesivas sobre sucesos de la vida diaria, dificultad para controlar esta preocupación, y la

cronicidad del trastorno (es decir, mayor a seis meses) (American Psychiatric Association, 2013).

1.2 Conceptos y Definiciones sobre Ansiedad y Trastorno de Ansiedad

Generalizada

1.2.1 Ansiedad

La ansiedad es un fenómeno mental afectivo disfórico que puede definirse en términos simples como miedo o intolerancia a la incertidumbre (Casey & Kelly, 2007); es el componente psicológico de una emoción (Eguíluz-Uruchurtu & Segarra-Echebarría, 2013). La emoción de la cual surge la ansiedad suele presentar un componente somático: la angustia (Eguíluz-Uruchurtu & Segarra-Echebarría, 2013).

La ansiedad puede clasificarse en dos categorías: la ansiedad-estado y la ansiedad-rasgo. La ansiedad-estado es un fenómeno afectivo que se presenta, en un momento dado, en la psique de la persona ante un estímulo emocionalmente

competente. La ansiedad-rasgo -también llamada ansiedad libre o ansiedad flotante- es la tendencia excesiva de la psique de una persona -se puede considerar propiedad de la personalidad- a presentar estados de ansiedad (Eguíluz-Uruchurtu & Segarra-Echebarría, 2013)

1.2.2 Síndrome de Humor Ansioso

Las propiedades psíquicas clínicas del paciente con síndrome de humor ansioso lo suelen mostrar excitado, aprehensivo, a la expectativa, inseguro, con la percepción de que algo malo va a pasar, miedo a morir, miedo a enloquecer, en casos severos temor sin contenido, despersonalización o desrealización (Eguíluz-Uruchurtu & Segarra-Echebarría, 2013) y demandante de atención. Las propiedades somáticas del síndrome de humor ansioso incluyen percepción de nudo en la garganta, dispepsia, palpitaciones, opresión torácica supraesternal, disnea, debilidad en piernas y síntomas vegetativos: xerostomía, temblor, diaforesis, taquicardia, polaquiuria, defecación involuntaria; en casos extremos pueden presentarse ataques de pánico (Eguíluz-Uruchurtu & Segarra-Echebarría, 2013). Este síndrome de humor ansioso contiene a todos los trastornos de ansiedad definidos explicativamente por el DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013).

1.2.3 Trastorno de Ansiedad Generalizada

El TAG tiene como propiedad esencial la preocupación excesiva y persistente, que afecta a todo o casi todo el contenido de la psique del individuo, y es difícil de controlar por quien la padece (American Psychiatric Association, 2013). Esta característica de omnipresencia en los contenidos de la mente diferencia al TAG de los otros trastornos de ansiedad como, por ejemplo, las fobias, en las cuales la ansiedad está dirigida a unos pocos contenidos de la psique del paciente.

1.3 Epidemiología del Trastorno de Ansiedad Generalizada

1.3.1 Prevalencia

El TAG es una enfermedad prevalente en la población general. En EE. UU., los estudios epidemiológicos han encontrado una prevalencia a través de toda la vida de 5.1 a 11.9 por ciento. En Europa, la prevalencia encontrada por algunos estudios a través de los 12 meses anteriores fue de 1.7 a 3.4 por ciento, y la prevalencia a través de toda la vida entre 4.3 a 5.9 por ciento (Baldwin, 2017).

El TAG es muy prevalente en la atención médica de primer nivel. En un estudio realizado en cuatro países nórdicos en el primer nivel de atención, la prevalencia de TAG se encontró en 4.1 a 6 por ciento de los hombres y en 3.7 a 7.1 por ciento de las mujeres (Baldwin, 2017). En otro estudio en población estadounidense, la prevalencia de TAG en primer nivel de atención fue de 7 a 8 por ciento de los pacientes (Kroenke, Spitzer, Williams, Monahan, & Löwe, 2007).

El trastorno es aproximadamente dos veces más frecuente en mujeres que en hombre (Baldwin, 2017; Stein & Sareen, 2015).

1.3.2 Edad de inicio

La edad de inicio es muy variable. Algunos casos se presentan en la niñez, la mayoría en la adultez temprana, y otros inician en la adultez tardía (Stein & Sareen, 2015). Sin embargo, algunos estudios sugieren que el TAG tiene, en promedio, la edad de presentación más tardía de todos los trastornos de ansiedad (Reinhold & Rickels, 2015).

1.3.3 Factores de riesgo

Existen factores de riesgo bien estudiados para el desarrollo de TAG. Estos factores incluyen sexo mujer, estado socioeconómico bajo, exposición a adversidad en la niñez y exposición a castigos físicos durante el desarrollo (Stein & Sareen, 2015).

1.3.4 Comorbilidad

El TAG presenta una alta comorbilidad con otros trastornos mentales. En un estudio con una muestra nacional representativa de EE. UU., se encontró que el 66 por ciento de los pacientes con diagnóstico de TAG tenían cuando menos un trastorno psiquiátrico comórbido (Baldwin, 2017). Otros estudios han encontrado proporciones de comorbilidad incluso más altas, alcanzando el 90 por ciento de los pacientes una coexistencia con cuando menos otro trastorno psiquiátrico (Reinhold & Rickels, 2015).

El trastorno comórbido más frecuente es el TDM, con una frecuencia relativa de 61 por ciento (Reinhold & Rickels, 2015). Otros trastornos comórbidos comunes incluyen fobia social (34.4 por ciento), fobia específica (35.1 por ciento) y trastorno de pánico (23.5 por ciento) (Baldwin, 2017).

1.4 Biología del Trastorno de Ansiedad Generalizada

1.4.1 Factores genéticos

Al parecer, algunos factores genéticos predisponen a las personas a desarrollar TAG. Por ejemplo, el TAG comparte una heredabilidad común con el TDM y con el neuroticismo, un rasgo de la personalidad. También el genotipo SS -corto/corto- de la región polimórfica unida al gen del transportador de 5-HT ha sido encontrado con más frecuencia en pacientes con TAG (Baldwin, 2017).

1.4.2 Estudios de heredabilidad

Los estudios de gemelos han aportado evidencia de un riesgo genético moderado del TAG, con una heredabilidad estimada entre 15 a 20 % (Stein, 2009; Stein & Sareen, 2015).

Un estudio de más de 8 000 gemelos reportó una correlación de 0.8 entre TAG y neuroticismo. De esto se puede inferir que sean cuales sean los genes involucrados en la expresión del rasgo neuroticismo, algunos de estos genes también están involucrados en la expresión del TAG (Stein, 2009).

Otro estudio de más de 37 000 gemelos encontró una correlación genética entre TDM y TAG de 1.0 (correlación perfecta) en mujeres y de 0.74 en hombres. La inferencia aquí podría ser que los mismos o, casi los mismos, genes relacionados con la expresión del MDD están relacionados con la expresión del TAG (Stein, 2009).

Finalmente, un estudio de 3 900 pares de gemelos no encontró ningún factor ambiental que influyera tanto al TAG como al neuroticismo. Sin embargo, hasta un tercio de las influencias genéticas del TAG fueron compartidas con el neuroticismo (Stein, 2009).

1.4.3 Estudios de asociación y ligamiento

No existen estudios de asociación o ligamiento en poblaciones de personas con TAG. Sin embargo, sí existen estos tipos de estudios respecto al rasgo neuroticismo. Debido a que la genética del neuroticismo y del TAG están estrechamente relacionadas, entonces una buena estrategia de inferir la genética del TAG es a través de los hallazgos de los estudios genéticos del rasgo neuroticismo (Stein, 2009).

Un análisis de asociación de genoma completo de más de 10 000 individuos encontró que la región del cromosoma 8, 18q117 cM, superó el umbral estadístico de

ligamiento sugestivo (Stein, 2009). Por lo que esta región podría estar relacionada con el rasgo neuroticismo.

Un estudio encontró que los polimorfismos en el gen GAD (GAD1 y GAD2) pueden influir, en pequeña proporción, a las diferencias individuales respecto al neuroticismo. El gen GAD codifica para la proteína enzimática descarboxilasa de ácido glutámico, y esta enzima forma parte de la vía metabólica del GABA (Baldwin, 2017; Stein, 2009).

1.4.4 Neurotransmisores

Las investigaciones acerca de los neurotransmisores involucrados en la patogénesis del TAG incluyen el estudio de NA, 5-HT y del GABA (Baldwin, 2017).

Además, las propiedades ansiolíticas y antidepresivas de ciertos psicofármacos que actúan principalmente en los sistemas monoaminérgicos pudieran aportar evidencia de la implicación de la 5-HT y la NA en los trastornos de ansiedad y del ánimo (Martin, Ressler, Binder, & Nemeroff, 2009).

1.4.4.1 Noradrenalina

Algunos estudios han encontrado que los niveles de los ácidos 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol y vanilmandélico, ambos metabolitos de la NA, se encuentran disminuidos en personas con TAG. Además, la respuesta de la hormona de crecimiento al reto con clonidina, un agonista selectivo de los receptores alfa-2, se ha encontrado despuntada, lo cual podría sugerir una disminución en la sensibilidad o de los receptores alfa-2 adrenérgicos, de ubicación postsináptica (Baldwin, 2017).

1.4.4.2 Serotonina

Todos o casi todos los ISRS han mostrado eficacia en el tratamiento del TAG. Por tanto, podría inferirse con cierta seguridad que el sistema serotoninérgico está implicado en la patogenia del TAG (Martin, Ressler, Binder, & Nemeroff, 2009).

Además, en un estudio se demostró que niveles elevados en orina del ácido 5-hidroxiindolacético, metabolito principal de la 5-HT, están asociados a más síntomas de ansiedad somáticos (Baldwin, 2017).

El reto con mCPP, un agonista de los receptores 5-HT_{2C}/5-HT₃, causa ansiedad e ira en las personas con TAG. Lo anterior apoya pruebas adicionales del papel del circuito serotoninérgico en este trastorno (Martin, Ressler, Binder, & Nemeroff, 2009).

1.4.4.3 Ácido gamma aminobutírico

La hiperactividad observada en el sistema límbico en personas con TAG podría resultar de una neurotransmisión inhibitoria disminuida o, de un aumento de la neurotransmisión excitatoria o, de una combinación de los dos fenómenos anteriores.

Apoyando al primer fenómeno, se ha observado que las personas que padecen TAG presentan una regulación a la baja de los receptores GABAA (Martin, Ressler, Binder, & Nemeroff, 2009).

Se ha planteado la hipótesis que esta regulación a la baja de los receptores GABAA en las personas con TAG pudiera ser un factor en la etiología del trastorno. En congruencia con esto se encuentra el hallazgo de que los síntomas del TAG (preocupación excesiva, hipervigilancia y agitación psicomotriz) pueden tratarse efectivamente al administrar agentes agonistas de los receptores GABAA, como BZD y barbitúricos (Martin, Ressler, Binder, & Nemeroff, 2009).

Además, en condiciones normales, las plaquetas y los linfocitos poseen en su superficie sitios de unión a BZD y, en personas con TAG, estos sitios de unión se encuentran disminuidos en densidad. Después del tratamiento con diazepam, estos sitios incrementan su densidad (Baldwin, 2017), aportando evidencia adicional del papel de los receptores gabaérgicos en la patología del TAG.

1.5 Diagnóstico del Trastorno de Ansiedad Generalizada

El diagnóstico del TAG se realiza con base en los criterios diagnósticos del DSM-5. La escala de siete ítems del TAG (GAD-7) puede ser usada para cribado (Baldwin, 2017). Sin embargo, el diagnóstico definitivo debe ser realizado por el clínico a través de una cuidadosa semiología psiquiátrica y evaluación de la historia natural del padecimiento.

Para el diagnóstico con base en el DSM-5, es necesario que exista ansiedad o preocupación excesiva -anticipación aprensiva- cuyo contenido es muy amplio y que ha estado presente la mayor parte de los días de cuando menos los últimos seis meses. Además, esta preocupación es difícil de controlar para la persona que la padece. Adicionalmente, la ansiedad o preocupación se asocian a tres (o más) de los siguientes síntomas: inquietud o sensación de estar nervioso; fatigabilidad; dificultad para concentrarse o quedarse con la mente en blanco; irritabilidad; tensión muscular y; dificultad para quedarse o mantenerse dormido o, sueño no reparador (cuando menos algunos de los anteriores síntomas asociados han estado presentes la mayoría de los días de cuando menos los últimos seis meses). Por último, el cuadro anterior causa malestar clínicamente significativo o una alteración en la funcionalidad del individuo, no se explica por los efectos fisiológicos de alguna sustancia o condición médica y, no se explica mejor por otro trastorno mental (American Psychiatric Association, 2013).

1.6 Tratamiento Farmacológico del Trastorno de Ansiedad Generalizada

El tratamiento de todos los trastornos de ansiedad, incluyendo al TAG, debe tener como objetivo la remisión. La remisión del TAG puede definirse explicativamente como un puntaje en la escala HAMA menor o igual a 7, un puntaje en el IDS menor o igual a 1 (levemente discapacitado) y, un puntaje en la escala HAMD menor o igual a 7 (Ballenger, 2001).

Existen ensayos clínicos controlados y aleatorizados que aportan fuerte evidencia de la eficacia de ciertos tratamientos psicofarmacológicos, psicoterapéuticos o la combinación de ambos, para el TAG (Stein & Sareen, 2015); de éstos, los fármacos serotoninérgicos y la terapia cognitiva-conductual son los tratamientos más estudiados (Craske & Bystritsky, 2017).

Los psicofármacos que ha demostrado eficacia para el tratamiento del TAG en ensayos clínicos son los siguientes: sertralina, paroxetina, citalopram, escitalopram, venlafaxina de liberación prolongada, duloxetina, diacepam, clonacepam, loracepam, alprazolam, imipramina, buspirona, pregabalina y quetiapina (ver Tabla I) (Stein & Sareen, 2015).

Tabla I. Psicofármacos comúnmente utilizados para el tratamiento del TAG			
Fármaco	Dosis inicial (mg/día)	Dosis Objetivo (mg/día)	Efectos adversos comunes
ISRS <ul style="list-style-type: none">Sertralina	25	100-200	Náusea, somnolencia,

<ul style="list-style-type: none"> • Paroxetina • Citalopram • Escitalopram 	10 10 5	20-60 20-40 10-20	insomnio, inquietud, diarrea, disfunción sexual
IRNS <ul style="list-style-type: none"> • Venlafaxina • Duloxetina 	37.5 20	75-225 20-60	Náusea, somnolencia, insomnio, mareo, disfunción sexual, hipertensión
BZD <ul style="list-style-type: none"> • Diazepam • Clonazepam • Lorazepam • Alprazolam 	2.5-5.0 0.25-0.50 0.5-1.0 1.0-2.0	10-40 1.0-2.0 1.0-4.0 2.0-6.0	Somnolencia, mareo
Antidepresivos tricíclicos <ul style="list-style-type: none"> • Imipramina 	10	50-200	Hipotensión ortostática, arritmias, aumento de peso, potencialmente letal en sobredosis
Otros fármacos. <ul style="list-style-type: none"> • Buspirona • Pregabalina 	10-20 150	20-60 150-600	Mareo, sudoración, náusea, insomnio Somnolencia, mareo

<ul style="list-style-type: none">• Gabapentina	100-200	100-1800	Somnolencia, mareo
<ul style="list-style-type: none">• Quetiapina	25	50-200	Somnolencia, mareo, aumento de peso y otros efectos adversos metabólicos
(Stein & Sareen, 2015)			

1.6.1 Inhibidores Selectivos de la Recaptura de Serotonina

Los ISRS que han demostrado eficacia para el tratamiento del TAG en ensayos clínicos son: sertralina, paroxetina, citalopram y escitalopram. Además, ensayos no controlados y reportes de caso sugieren que fluoxetina y fluvoxamina también pueden ser eficaces para el tratamiento del TAG (Bystritsky, 2016). Los efectos adversos más comunes de los ISRS incluyen náusea, somnolencia, insomnio, nerviosismo, diarrea y disfunción sexual (Stein & Sareen, 2015).

Todos los fármacos que inhiben la recaptura de 5-HT (tanto ISRS como IRNS) parecen tener aproximadamente la misma efectividad, es decir que la proporción de

respuesta a cada uno de ellos es entre 60 a 70 por ciento. Se ha estimado que el número necesario de personas con TAG a tratar con ISRS para que una de ellas alcance una respuesta clínicamente significativa es de 5 (Bystritsky, 2016). De la misma manera, el tiempo necesario para el inicio de acción clínicamente significativo es similar para cada uno de ellos, y aunque muy variable, se encuentra alrededor de las 4 semanas (Craske & Bystritsky, 2017).

La dosis inicial de sertralina en pacientes con TAG es de 25 mg/día. La dosis objetivo va de 100 a 200 mg/día (Stein & Sareen, 2015). Sertralina posee un riesgo mayor de insomnio y agitación que otros ISRS y, además, se asocia con más frecuencia a diarrea y otros efectos adversos gastrointestinales (Bystritsky, 2016).

La dosis inicial de paroxetina en pacientes con TAG es 10 mg/día. La dosis objetivo va de 20 a 60 mg/día (Stein & Sareen, 2015). Paroxetina es ligeramente sedante, tiene cierta acción anticolinérgica, posee un riesgo menor de insomnio y agitación que otros ISRS y, además, se asocia a síntomas de abstinencia si no se retira gradualmente (Bystritsky, 2016).

La dosis inicial de citalopram en pacientes con TAG es de 10 mg/día. La dosis objetivo va de 20 a 40 mg/día y nunca debe ser mayor a 40 mg/día debido al riesgo de prolongación del intervalo QT (Stein & Sareen, 2015). Citalopram posee un riesgo menor de insomnio y agitación que otros ISRS y, está asociado a pocas interacciones farmacológicas (Bystritsky, 2016).

La dosis inicial de escitalopram en pacientes con TAG es 5 mg/día. La dosis objetivo va de 10 a 20 mg/día (Stein & Sareen, 2015). Escitalopram posee un riesgo menor de insomnio y agitación que otros ISRS y, está asociado a pocas interacciones farmacológicas (Bystritsky, 2016).

1.6.2 Inhibidores de la recaptura de noradrenalina y serotonina

Los IRNS que han demostrado eficacia para el tratamiento del TAG en ensayos clínicos son: venlafaxina de liberación prolongada y duloxetina. La eficacia y tolerabilidad de los IRNS es comparable a los ISRS y sigue reglas similares a su uso para el tratamiento del TDM (Bystritsky, 2016). Los efectos adversos más comunes de los ISRS incluyen náusea, somnolencia, insomnio, mareo, disfunción sexual e hipertensión (Stein & Sareen, 2015).

La dosis inicial de venlafaxina de liberación prolongada en pacientes con TAG es 37.5 mg/día. La dosis objetivo va de 75 a 225 mg/día (Stein & Sareen, 2015). Venlafaxina de liberación prolongada posee un riesgo mayor de insomnio y agitación que algunos ISRS, se asocia a un incremento de presión arterial (principalmente diastólica) y frecuencia cardíaca que es directamente proporcional a la dosis, presenta pocas interacciones farmacológicas, puede causar síntomas de abstinencia si no se retira gradualmente; por otro lado, es útil en condiciones álgicas comórbidas (Bystritsky, 2016).

La dosis inicial de duloxetina en pacientes con TAG es 30 mg/día. La dosis objetivo va de 60 a 120 mg/día (Stein & Sareen, 2015). Duloxetina posee un riesgo

mayor de insomnio y agitación que algunos ISRS y, puede causar síntomas de abstinencia si no se retira gradualmente; también, es útil en condiciones álgicas comórbidas (Bystritsky, 2016).

1.6.3 Buspirona

Buspirona ha mostrado, en ensayos clínicos, una eficacia similar a las BZD para reducir los síntomas ansiosos en personas con TAG. Se cree que su mecanismo de acción es el bloqueo de los autorreceptores 5-HT_{1A}. Su inicio de acción es de aproximadamente 4 semanas, mayor que el inicio de acción de las BZD y similar al de los antidepresivos. Puede ser usada como monoterapia o como terapia adyuvante (Bystritsky, 2016).

La dosis inicial de buspirona en pacientes con TAG es de 10 a 20 mg/día. La dosis objetivo va de 20 a 60 mg/día. Sus efectos adversos más frecuentes incluyen mareo, diaforesis, náusea e insomnio (Stein & Sareen, 2015). En general, buspirona es una opción para adjunta a antidepresivos con respuesta parcial; posee una eficacia modesta; carece de fenómenos de tolerancia, dependencia o abstinencia y; es ineficaz para el TAG comórbido con TDM (Bystritsky, 2016).

1.6.4. Pregabalina

Pregabalina ha mostrado eficacia en ensayos clínicos tanto en monoterapia como adyuvante a antidepresivos para el tratamiento del TAG (Bystritsky, 2016; Reinhold & Rickels, 2015). No sé conoce el mecanismo de acción de la pregabalina en el TAG; sin embargo, inhibe las corrientes de Ca^{2+} al unirse a la subunidad $\alpha 2\delta-1$ del canal de calcio activado por voltaje e inhibirlo (Bystritsky, 2016).

La dosis inicial de la pregabalina en pacientes con TAG es de 150 mg/día. La dosis objetivo va de 150 a 300 mg/día. La dosis diaria se administra dos o tres veces al día. Sus efectos adversos más frecuentes incluyen somnolencia y mareo (Stein & Sareen, 2015). El inicio de acción de la pregabalina es unos pocos días. Es posible que se presente tolerancia, dependencia y síntomas de abstinencia; sin embargo, el riesgo es menor que con BZD. (Bystritsky, 2016).

1.6.5. Benzodiazepinas

Ensayos clínicos han aportado evidencia sobre la efectividad de las BZD en el tratamiento del TAG. Sin embargo, debido al riesgo de tolerancia y dependencia, las BZD deben usarse con precaución en personas con historia de trastorno por uso de sustancias (Bystritsky, 2016). Es oportuno aclarar que la superioridad respecto a eficacia y tolerancia de los antidepresivos sobre las BZD para el tratamiento del TAG no ha sido sólidamente determinada en ensayos clínicos (Reinhold & Rickels, 2015).

Aun cuando pueden usarse para manejo agudo, de mantenimiento o largo plazo, su uso más frecuente es para controlar la agitación e insomnio que pueden producir los ISRS y IRNS al inicio del tratamiento. A pesar de esto, las personas con TAG crónico y sin historia de trastorno por uso de sustancias pueden ser buenos candidatos para recibir BZD a largo plazo. Las personas dentro de esta población de pacientes que desarrollen rápidamente tolerancia, aumenten su dosis en contra del consejo médico o, muestren síntomas de abstinencia entre cada dosis de la respectiva BZD administrada, perderán su propiedad de candidatos para recibir BZD a largo plazo y se les deberá retirar gradualmente el fármaco (Bystritsky, 2016).

Las BZD son agonistas del receptor GABAA. Se unen a este receptor en un sitio diferente al sitio en el que se une el ligando endógeno, el GABA. Al unirse al receptor GABAA facilitan su apertura regulada por la unión del ligando GABA (Bystritsky, 2016). Por lo tanto, facilitan la entrada de Cl^- a la neurona, hiperpolarizándola.

Los efectos adversos de las BZD incluyen alteración del desempeño psicomotor, amnesia, síntomas de dependencia o tolerancia después del tratamiento de largo plazo y, ansiedad de rebote después del tratamiento de corto plazo (Bystritsky, 2016).

La dosis inicial de diazepam en pacientes con TAG es de 2.5 a 5 mg/día. La dosis objetivo va de 10 a 40 mg/día. La dosis inicial de clonazepam en pacientes con TAG es de 0.25 a 0.5 mg/día. La dosis objetivo va de 1 a 2 mg/día. La dosis inicial de lorazepam en pacientes con TAG es de 0.5 a 1 mg/día. La dosis objetivo va de 1 a 4 mg/día. La dosis inicial de alprazolam en pacientes con TAG es de 1 a 2 mg/día. La dosis objetivo va de 2 a 6 mg/día (Stein & Sareen, 2015).

1.6.6. Otros Antidepresivos

Imipramina, un antidepresivo tricíclico, ha mostrado eficacia en ensayos clínicos para el tratamiento de los síntomas del TAG (Bystritsky, 2016). Sin embargo, su uso es limitado debido a los efectos adversos asociados. La dosis inicial de imipramina en pacientes con TAG es de 10 mg/día. La dosis objetivo va de 50 a 200 mg/día. Los efectos adversos más comunes secundarios al uso de imipramina incluyen xerostomía, hipotensión ortostática, arritmias cardíacas y aumento de peso. Además,

en sobredosis este fármaco es potencialmente letal (Stein & Sareen, 2015). Imipramina puede ser pobremente tolerado en comparación con los antidepresivos ISRS y IRNS debido, en buen grado, a los efectos adversos anticolinérgicos (Bystritsky, 2016).

1.6.7. Antipsicóticos

Algunos ensayos clínicos han aportado evidencia a favor del uso de antipsicóticos atípicos como monoterapia o terapia adyuvante para el tratamiento del TAG (Bystritsky, 2016). Quetiapina de liberación extendida ha sido el antipsicótico más estudiado, tanto en monoterapia como en terapia adyuvante, para el tratamiento del TAG (Reinhold & Rickels, 2015). Sin embargo, la eficacia de los antipsicóticos atípicos para el tratamiento del TAG no ha sido consistentemente establecida y, sumado el riesgo de efectos adversos neurológicos y metabólicos secundarios a su administración, su uso se ha visto limitado (Reinhold & Rickels, 2015). Los efectos adversos más asociados a los antipsicóticos atípicos incluyen sedación, síntomas extrapiramidales, aumento de peso, elevación de las concentraciones séricas de glucosa o lípidos y, discinesia tardía (Bystritsky, 2016).

1.7 Terapia cognitiva-conductual para el trastorno de ansiedad generalizada

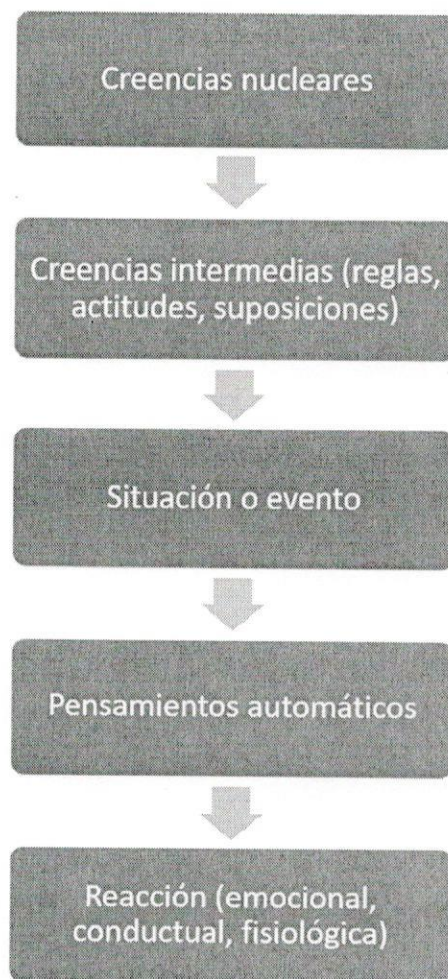
La terapia cognitiva conductual es la intervención psicosocial de elección para el tratamiento del TAG (Stefan, Cristea, Tatar, & David, 2019). La evidencia metaanalítica disponible muestra que las magnitudes de efecto en la mejoría de síntomas ansiosos son grandes (g de Hedge = 1.01) cuando se utiliza este modelo de terapia (Carpenter, et al., 2018).

El modelo cognitivo-conductual tiene un conjunto de principios comunes (Beck & Haigh, 2014) y otro conjunto de principios específicos que varían de acuerdo con el tipo de terapia utilizada (por ejemplo, terapia cognitiva, terapia conductual racional emotiva, terapia de aceptación y compromiso, terapia conductual basada en la aceptación, entre otras). Sin embargo, los diferentes tipos de terapias cognitivas-conductuales tiene una eficacia similar y ninguno es superior al otro (Stefan, Cristea, Tatar, & David, 2019).

En general, el modelo cognitivo propone que las emociones, conducta y reacciones fisiológicas de las personas son consecuencia de la percepción que la persona tiene de las situaciones en las que se encuentra y que estas percepciones son consecuencia de sus creencias nucleares (ver figura 2) (Beck, 2011). Las intervenciones comunes a todos los modelos cognitivos conductuales comprenden (a)

desarrollar una buena alianza terapéutica, (b) identificar y responder a pensamientos automáticos disfuncionales, (c) hacer énfasis en las cogniciones, emociones y conductas funcionales y los logros terapéuticos alcanzados, y (d) desarrollar un cambio cognitivo y conductual entre las sesiones a través de tareas (Beck, 2011).

Figura 1. Modelo Cognitivo-Conductual



En el caso del TAG, el modelo cognitivo-conductual propone que una creencia nuclear esencial del TAG es la creencia de que la preocupación es un medio adaptativo para prevenir situaciones negativas en el futuro, que esto lleva a la percepción constante de riesgos en el ambiente y a pensamientos automáticos catastróficos y, por

último, producen conductas evitativas y de seguridad que perpetúan el trastorno (Borza, 2017). Las intervenciones cognitivas-conductuales específicas para el TAG incluyen (a) análisis funcional, (b) psicoeducación, (c) técnicas para controlar emociones negativas (como relajación), (d) experimentos conductuales (por ejemplo, exposición progresiva), y (e) reestructuración cognitiva (Borza, 2017).

Por último, cabe señalar que el metaanálisis más reciente y exhaustivo mostró que los tratamientos farmacológicos continúan siendo el tratamiento psiquiátrico de elección para el TAG debido a que los fármacos tienen magnitudes de efecto más grandes que las intervenciones psicosociales basadas en evidencia (Bandelow, et al., 2015) y a que estas no están fácilmente disponibles en la comunidad (Slee, et al., 2019).

1.8 Pronóstico del trastorno de ansiedad generalizada

El TAG es, por definición, un trastorno crónico (Stein & Sareen, 2015). La mayoría de los pacientes buscan atención médica varios años después del inicio del trastorno (en promedio, 6 años y 9 meses después) (Reinhold & Rickels, 2015). Los síntomas ansiosos subsindrómicos son comunes antes de los 20 años de edad (Baldwin, 2017).

El TAG se asocia a una importante alteración funcional (similar a la disfunción asociada al TDM), pobre salud cardiovascular en general, enfermedad arterial coronaria y aumento del riesgo de mortalidad cardiovascular (Baldwin, 2017).

En estudios prospectivos, durante los primeros 5 años después de la aparición del trastorno, el TAG tiene un curso crónico cuyas características incluyen una proporción baja de remisión y proporciones intermedias de recurrencia después de la remisión. Además, en estudios retrospectivos, se ha encontrado que este patrón crónico puede durar hasta 20 años (Keller, 2002).

El curso y desenlace del trastorno pudiera estar influenciado por factores como eventos cotidianos estresantes, afecto negativo o sensibilidad a la ansiedad, género, síntomas subsindrómicos y, trastornos comórbidos (Keller, 2002).

Los factores asociados a una peor respuesta al tratamiento farmacológico incluyen tiempo de duración desde el inicio de los síntomas hasta el inicio del primer tratamiento dirigido a ellos; presencia de inquietud (“restlessness”), fatigabilidad, irritabilidad o, tensión muscular; historia de trastorno de pánico o abuso de sustancias y; rasgo de la personalidad neuroticismo (Ferreira-Garcia, Mochcovitch, Costa do Cabo, Nardi, & Freire, 2017).

1.9 Áreas de incertidumbre del trastorno de ansiedad generalizada

La terapia cognitiva-conductual y los fármacos ISRS o IRNS reducen los síntomas del TAG hasta el 50 % de los casos. Sin embargo, el día de hoy es incierto cuál es el mejor manejo para tratar a los pacientes que no respondieron o, respondieron parcialmente, a estas terapias. También existe una escasez de información respecto a ensayos clínicos aleatorizados que evalúen los efectos de la combinación de las terapias actualmente disponibles (Stein & Sareen, 2015).

1.10 Propiedades Bioquímicas y Biológicas de la Glutamina

1.10.1 Generalidades

Glutamina es el aminoácido libre más abundante del cuerpo humano (Roth, 2008). La glutamina es ubicua en los tejidos de todos los mamíferos; por lo tanto, se encuentra presente en el CNS. En los tejidos es tanto sustrato como producto de

periféricos como en el CNS (Albrecht, Sidoryk-Węgrzynowicz, Zielińska, & Aschner, 2010).

Las propiedades específicas del metabolismo de glutamina en el CNS que le permiten la dirección de sus productos aminoácidos hacia sus respectivas reservas metabólicas y de neurotransmisores son la formación de un ciclo glutamina-Glu/GABA y la compartimentalización de las reacciones bioquímicas del ciclo dentro de los astrocitos o las neuronas (Albrecht, Sidoryk-Węgrzynowicz, Zielińska, & Aschner, 2010).

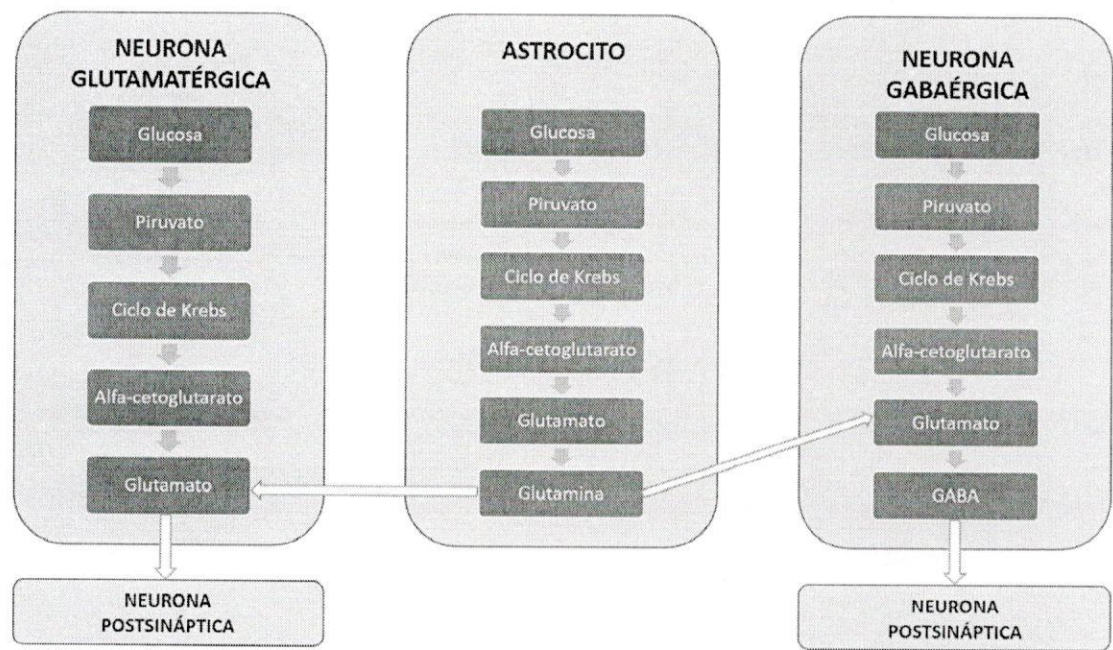
1.10.2 Fisiología

La principal función de la glutamina en el cerebro es como metabolito precursor de los aminoácidos neurotransmisores. Los aminoácidos excitadores sintetizados a partir de glutamina son Glu y Asp. El aminoácido inhibidor sintetizado a partir de glutamina es el GABA (Albrecht, Sidoryk-Węgrzynowicz, Zielińska, & Aschner, 2010).

En el cerebro forma parte del ciclo glutamina-Glu/GABA (ver Figura 2). Dentro de este ciclo, el Glu liberado por las neuronas presinápticas hacia la hendidura

sináptica es recapturado por los astrocitos cercanos a través de un transporte dependiente de Na^+ ; debido a que el Glu no es recapturado por las neuronas glutamatérgicas se produce un déficit del neurotransmisor dentro de ellas que debe ser compensado para mantener la homeostasis. Dentro de los astrocitos el Glu es metabolizado a glutamina a través de la enzima glutamina sintetasa, una enzima expresada en el SNC exclusivamente dentro de los astrocitos (Walls, Waagepetersen, Bak, Schousboe, & Sonnewald, 2015). La glutamina recién sintetizada puede ser transferida desde los astrocitos hasta las neuronas para ser hidrolizada por la glutaminasa activada por fosfato para producir Glu; recuperándose así las reservas de Glu. Dentro de las neuronas una parte del Glu sintetizado a partir de glutamina puede ser descarboxilado a GABA (Albrecht, Sidoryk-Węgrzynowicz, Zielińska, & Aschner, 2010). Sin embargo, el neurotransmisor GABA es eliminado de la hendidura sináptica principalmente por transportadores en las neuronas GABAérgicas presinápticas y, en menor medida, por transportadores en la superficie de los astrocitos; así, del déficit de GABA en las neuronas GABAérgicas después de su liberación en menor que el producido en el caso del Glu. En congruencia con esto, se transfiere considerablemente más glutamina desde los astrocitos a las neuronas glutamatérgicas que a las GABAérgicas; sin embargo, la glutamina sí posee un papel importante en las neuronas GABAérgicas (Walls, Waagepetersen, Bak, Schousboe, & Sonnewald, 2015).

Figura 2. Ciclo Glutamina-Glutamato/GABA



1.10.3 Hipótesis sobre su Mecanismo de Acción en el Tratamiento del Trastorno de Ansiedad Generalizada

En caso de que L-glutamina posea un efecto farmacológico sobre el TAG, es posible que su mecanismo de acción sea el incremento de las concentraciones de GABA en el cerebro. En un estudio realizado en ratas se encontró que la administración oral de L-glutamina aumenta la concentración de GABA tanto en cuerpo estriado como en líquido cefalorraquídeo (Wang, Maher, & Wurtman, 2007);

de esta forma la administración oral de L-glutamina podría facilitar la transmisión GABAérgica. Como ha sido expuesto anteriormente, las BZD (agonistas del receptor GABAA) facilitan la transmisión GABAérgica y, son eficaces en el tratamiento del TAG. Por tanto, la L-glutamina podría ser eficaz para el tratamiento del TAG a través de un mecanismo de acción relacionado.

1.10.4 Administración

La glutamina puede administrarse en condiciones clínicas como un suplemento oral, parenteral o, enteral; ya sea como aminoácido simple o en dipéptidos (Roth, 2008). Las dosis reportadas en la literatura van de los 7.5 g/día a 67.2 g/día (Roth, 2008).

1.10.5 Efectos Adversos

No se han reportado efectos adversos significativos asociados a glutamina cuando esta se administra en dosis que van de los 7.5 g/día a 67.2 g/día. La administración de glutamina se ha estudiado en las siguientes condiciones clínicas sin que se asociara a efectos adversos: voluntarios sanos, cáncer de mama, cáncer metastásico, cáncer colorrectal, politraumatismo, traumatismo craneal, críticamente enfermos y postquirúrgico (Roth, 2008).

1.10.6 Interacciones farmacológicas

El 9 de enero del 2018 se realizó una búsqueda en la herramienta Interacciones Farmacológicas LexicompR, accedida a través de UpToDateR, de interacciones farmacológicas entre glutamina y los fármacos que serán permitidos en este estudio (sertralina, paroxetina, citalopram, escitalopram, venlafaxina de liberación prolongada, duloxetina y algunas BZD). No se obtuvo ninguna interacción farmacológica de riesgo nivel A o mayor (Lexicomp Drug Interactions, 2018).

CAPÍTULO 2

PROBLEMA DE ESTUDIO

2.1 Definición del problema

El TAG debe tratarse hasta la remisión (Ballenger, 2001). Sin embargo, una proporción considerable de pacientes con TAG no logran responder (aproximadamente 30 por ciento) o alcanzar la remisión (entre 70 y 50 por ciento) con las opciones psicofarmacológicas disponibles actualmente (Bystritsky, 2016; Reinhold, Mandos, Rickels, & Lohoff, 2011). Además, algunos de los psicofármacos disponibles para el tratamiento del TAG son poco tolerados, resultando en

proporciones considerables de abandono al tratamiento (Reinhold & Rickels, 2015). Por lo tanto, es necesario el estudio de nuevas estrategias farmacológicas para el tratamiento del TAG, ya sean como monoterapia o adyuvantes. La L-glutamina, por su probable efecto farmacológico sobre el sistema de neurotransmisión GABAérgico, podría ser una de estas alternativas.

2. 2 Antecedentes

Varias compañías comerciales de suplementos alimenticios (Tomen, 2016; wikimusculos.com, 2018) y algunas culturas latinoamericanas (Bech, 2019; Peru.com, 2015; Strong Body, 2018) y anglosajonas (NutritionReview.org, 2014; Pan, 2018) afirman que la glutamina tiene propiedades ansiolíticas y su ingesta es segura. Sin embargo, existe un solo antecedente de uso de L-glutamina para tratamiento del TAG. Dicho estudio, titulado “Efecto de la L-glutamina en pacientes con trastorno de ansiedad generalizada” fue realizado por el Dr. José Alfonso Ontiveros Sánchez de la Barquera y se presentó en el año 2011 dentro del XXVI Congreso Nacional de Investigación en Medicina de la UANL. En este estudio se seleccionaron pacientes con TAG con o sin tratamiento previo, definido con base en los criterios diagnósticos del DSM-IV-TR, y se les administró, de manera no ciega, L-glutamina. Todos los

pacientes recibieron 900 mg o más de L-glutamina cada 24 horas. La evolución clínica se evaluó con la Escala de Impresión Clínica Global, tanto en su dominio de mejoría como de severidad; también se evaluaron efectos adversos. La muestra del estudio incluyó a 10 pacientes. De estos, 3 eran mujeres y 7 hombres. La edad promedio de la muestra del estudio fue de 41.9 años con una variabilidad de ± 16.26 años. Dentro de la muestra se encontraban 3 pacientes con TDM, 2 con abuso de alcohol, uno con trastorno por estrés postraumático y uno con fobia social. La duración promedio de tratamiento fue de 8.4 ± 5.75 meses. El 70 por ciento de los pacientes presentó respuesta (definida como una puntuación en la escala ICG-M de 1 ó 2). El 30 por ciento restante, que incluye a todos los pacientes con MDD, no presentó respuesta y sí una recaída en los síntomas depresivos que desapareció al suspender la administración de L-glutamina. Los efectos adversos no fueron significativos. El efecto ansiolítico de L-glutamina se comenzó a observar a los 15 días de iniciada la administración, congruente con el período necesario para la aparición de los efectos de muchos psicofármacos (Ontiveros-Sánchez De La Barquera, 2011). Desafortunadamente este estudio se realizó de manera no ciega, por lo que pueden haber ocurrido sesgos tanto por parte del paciente como por parte de los investigadores, lo que dificulta la extracción de conclusiones válidas acerca de la efectividad de L-glutamina para el tratamiento del TAG. Además, el índice mujeres/hombres de personas con TAG incluidas en el estudio fue de 0.43, el cual corresponde a aproximadamente el inverso del índice mujeres/hombres de la prevalencia del trastorno en la población general, por lo que las mujeres pudieron estar inferiormente representadas, disminuyendo adicionalmente la validez externa del estudio. Sin embargo, el rango de edades de los participantes, que fue de 25.64 a 58.16 años, es similar a las edades de las personas que se presentan en la práctica clínica para tratamiento de TAG.

En consecuencia a los hallazgos de este estudio, puede hipotetizarse que la administración oral del L-glutamina parece ser efectiva para el tratamiento del TAG. Además, debido a que la mayoría de los pacientes se encontraban bajo tratamiento farmacológico, podría hipotetizarse que la administración de L-glutamina sería efectiva sólo como tratamiento adyuvante a antidepresivos o BZD. Por último, podría hipotetizarse que la administración de L-glutamina a pacientes con TAG y TDM comórbido se asocia a la exacerbación del episodio depresivo. Sin embargo, no existe ningún ensayo clínico aleatorizado que haya estudiado estas hipótesis.

2. 3 Justificación

Este estudio es el primer ensayo clínico aleatorizado de grupos paralelos y controlado contra placebo que tiene como objetivo poner a prueba la eficacia y seguridad de L-glutamina para el tratamiento del TAG.

El presente ensayo clínico impactaría en la atención médica de las personas que sufren o sufrirán TAG, es decir, aproximadamente el 5 % de la población (Baldwin, 2017). El TAG se asocia a una magnitud relevante de disfunción social, laboral y alteración en la autopercepción de la salud mental similar a las asociadas al TDM (Kessler, DuPont, Berglund, & Wittchen, 1999). Por lo tanto, encontrar nuevas

opciones de tratamiento, eficaces y mejor toleradas, debe ser una prioridad. Un ensayo clínico realizado cuidadosa y éticamente es la mejor técnica experimental para evaluar la eficacia o efectividad de una intervención y, además, hace posible la identificación de los efectos adversos de la intervención estudiada (Friedman, Furberg, DeMets, Reboussin, & Granger, 2015).

2.4 Objetivos del estudio

2.4.1 Hipótesis

2.4.1.1 Hipótesis Nula

La administración oral de L-glutamina no es más eficaz que placebo para el tratamiento de personas con TAG.

2.4.1.2 Hipótesis Alternativa

La administración oral de L-glutamina es más eficaz que placebo para el tratamiento de personas con TAG.

2.4.2 Objetivo Primario

Determinar si en una población de pacientes con diagnóstico de TAG la administración oral de L-glutamina, en una dosis de 5 a 25 mg/día, es más eficaz que placebo para mejorar los síntomas ansiosos evaluados a través de las escalas ICG, HAMA y GAD-7.

2.4.3 Objetivos Secundarios

2.4.3.1 Respuesta con L-glutamina.

Determinar si en una población de pacientes con diagnóstico de TAG la administración oral de L-glutamina, en una dosis de 5 a 25 mg/día, es más eficaz que placebo para producir respuesta al tratamiento de acuerdo con las escalas HAMA (reducción de 50 % o más entre las puntuaciones basal y la final) e ICG-M (clasificación al final del estudio como “Mucho mejor” o “moderadamente mejor”).

2.4.3.2 Remisión con L-glutamina.

Determinar si en una población de pacientes con diagnóstico de TAG la administración oral de L-glutamina, en una dosis de 5 a 25 mg/día, es más eficaz que placebo para producir remisión al tratamiento de acuerdo con la escala HAMA (puntuación final de la HAMA menor o igual a 7).

2.4.4 Objetivos por Subgrupos

2.4.4.1 L-glutamina como tratamiento adyuvante a IRS y/o BZD

Determinar si en una población de pacientes con diagnóstico de TAG la administración oral de L-glutamina como tratamiento adyuvante a IRS y/o BZD, en una dosis de 5 a 25 mg/día, es más eficaz que placebo como tratamiento adyuvante a

IRS y/o BZD para mejorar los síntomas ansiosos evaluados a través de las escalas ICG, HAMA y GAD-7.

2.4.5 Objetivos sobre eventos adversos

2.4.5.1 Eventos adversos durante fase de tratamiento doble ciego.

Determinar si en una población de pacientes con diagnóstico de TAG la administración oral de L-glutamina, en una dosis de 5 a 25 mg/día, es tan segura como que placebo. Se consideró como efecto adverso la aparición o exacerbación de cualquier evento una vez iniciada la fase de tratamiento doble ciego, ya fuera por autorreporte o evaluación a través de las escalas UKU y MADRS.

2.4.5.2 Eventos adversos durante la fase de interrupción del tratamiento.

Determinar si en una población de pacientes con diagnóstico de TAG la administración oral de L-glutamina, en una dosis de 5 a 25 mg/día, es tan segura como que placebo al retirar la intervención. Se consideró como efecto adverso la aparición o exacerbación de cualquier evento una vez retirada la administración de L-glutamina

o placebo, ya fuera por autorreporte o evaluación a través de las escalas UKU y MADRS.

CAPÍTULO 3

MATERIALES Y MÉTODOS

3.1 Generalidades del Diseño del Estudio

Este fue un ensayo clínico de grupos paralelos, controlado contra placebo, aleatorizado y, doble ciego, de 8 semanas de duración, seguido por una visita de seguridad dos semanas posteriores al retiro de la intervención. Para determinar su elegibilidad, se entrevistó a los pacientes con la entrevista MINI Plus y las escalas ICG, HAMA y MADRS. Los participantes debían padecer TAG como trastorno clínicamente prioritario, ser calificados por lo menos como “moderadamente

enfermos” en la ICG, tener una puntuación HAMA de al menos 20 puntos y una puntuación MADRS menor a 20 (para una lista exhaustiva de criterios de inclusión y exclusión ver sección “3.2 Población de Estudio”). Una vez determinada su elegibilidad, todos los participantes firmaron el consentimiento informado aprobado por el Comité de Ética en Investigación de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”. Los participantes fueron aleatoriamente asignados a L-glutamina o placebo y la dosis fue incrementándose visita en visita, según tolerancia, hasta un máximo de 25mg/día (una sola toma por las noches). Cada participante fue evaluado en la semana 0, semana 1, semana 2, semana 3, semana 4, semana 5, semana 6, semana 8, y una visita de seguridad 2 semanas posteriores a la interrupción de la intervención. Las mediciones durante las visitas de seguimiento y seguridad incluyeron a las escalas ICG, HAMA, GAD-7, MADRS, UKU e ICSP (ver “Tabla II”).

Tabla II. Cronograma de mediciones para cada visita de seguimiento										
Instrumento	Visita de cribado	Visita Semana 0	Visita Semana 1	Visita Semana 2	Visita Semana 3	Visita Semana 4	Visita semana 5	Visita semana 6	Visita Semana 8	Visita de Seguridad
MINI Plus	X									
ICG	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
HAMA	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
GAD-7		X		X	X	X	X	X	X	X
MADRS	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
UKU		X				X			X	X
ICSP		X				X			X	

3.2 Población del Estudio

Se usaron las definiciones de criterio de inclusión y exclusión propuestas por Van Spall y colaboradores (Van Spall, Toren, Kiss, & Fowler, 2007).

3.2.1 Criterios de Inclusión

- Hombres y mujeres con diagnóstico de TAG definido por el DSM-5 y evaluado a través de la MINI Plus que recibían atención ambulatoria.
- El TAG era el problema psiquiátrico clínicamente prioritario.

- Personas no tratadas o; en tratamiento estable con paroxetina, sertralina, citalopram, escitalopram, venlafaxina de liberación prolongada, duloxetina y/o cualquier BZD.
- Presentar una puntuación en la Escala de Hamilton para Ansiedad mayor o igual a 20 y puntaje mayor o igual a 2 en los ítem 1 (humor ansioso) y 2 (tensión) de dicha escala.
- Presentar una puntuación de la subescala de severidad de la Escala de Impresión Clínica Global mayor o igual a 4.

3.2.2 Criterios de Exclusión

- Tener una edad menor de 18 años el día de la visita de valoración basal.
- No estar facultado o negarse a otorgar consentimiento informado.
- Estar participando en otra investigación clínica al momento de la visita de cribado.
- Padecer cualquier trastorno psiquiátrico del eje I listado en el DSM-5 (incluyendo TDM, trastorno bipolar, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno por estrés postraumático, cualquier trastorno psicótico y, cualquier trastorno de la personalidad) con excepción de trastornos de ansiedad (trastorno de ansiedad

por separación, mutismo selectivo, fobia específica, trastorno de ansiedad social, trastorno de pánico y agorafobia) y TDAH.

- Presentar riesgo de suicidio en la visita de valoración basal, a juzgar por alguno de los investigadores participantes.
- Historia de abuso de sustancias en los seis meses anteriores a la visita de valoración basal.
- Padecer alguna enfermedad médica relevante o inestable.
- En caso de ser mujer, estar embarazada o sospechar estarlo el día de la visita de valoración basal o planear embarazo durante la duración del estudio.
- En caso de ser mujer, estar amamantando durante la duración del estudio.
- En caso de ser mujer en edad fértil, no utilizar un método anticonceptivo confiable.
- Obtener un puntaje mayor o igual a 20 puntos en la Escala de Depresión de Montgomery-Asberg.
- A juzgar por el investigador, el paciente podría no adherirse a la intervención o no completar el seguimiento.
- Haber ingerido algún psicofármaco no permitido en las dos semanas anteriores al día de la visita de valoración basal; serán tres semanas en el caso de inhibidores de la monoaminooxidasa, cinco semanas en el caso de fluoxetina, una semana en el caso de fluvoxamina o cualquier antidepresivo tricíclico, dos semanas en el caso de cualquier antipsicótico y, seis semanas en el caso de antipsicóticos inyectables de acción prolongada (antipsicóticos de depósito).
- Haber consumido L-glutamina la mayor parte de los días del mes previo al día de la visita de valoración basal.
- Historia de intolerancia o alergia a L-glutamina o creatina monohidratada.

- Estar recibiendo tratamiento psicoterapéutico.

3.2.3 Criterios de Eliminación

- En caso de ser mujer, resultar embarazada durante la duración del estudio.
- No adherirse a la intervención o no completar el seguimiento.
- Deterioro del estado clínico durante la realización del estudio.
- Intolerancia a la dosis mínima de la intervención.
- Suspensión por cualquier causa justificada por el juicio clínico del investigador.

3.2.4 Definición de Tratamiento Previo Estable

Todo tratamiento con alguno de los antidepresivos listados en los criterios de inclusión con una duración de por lo menos seis semanas, en dosis estable y, dentro del rango terapéutico específico de cada antidepresivo aceptado para el tratamiento del TAG. También, todo tratamiento con alguna de las BZD listadas en los criterios de inclusión con una duración de por lo menos cuatro semanas, en dosis estable y, dentro del rango terapéutico específico de cada BZD aceptado para el tratamiento del TAG.

3.3 Reclutamiento de Participantes

El período de reclutamiento incluyó desde el 1 de enero de 2019 hasta el 31 de abril de 2020. Las fuentes de reclutamiento incluyeron: (a) pacientes de consulta externa del Departamento de Psiquiatría del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” UANL y (b) pacientes de consulta externa del Instituto de Información e Investigación en Salud Mental A.C. Los participantes se incluyeron en el estudio de forma consecutiva de acuerdo con su disponibilidad y consentimiento.

3.4 Instrumentos de Medición

Los instrumentos de medición que se usaron en este estudio fueron los siguientes:

- Evaluación Psiquiátrica del Departamento de Psiquiatría del Hospital Universitario UANL (Ontiveros Sánchez De La Barquera, 1998).
- Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional MINI Plus (MINI Plus) (Bobes J., 1998; Lecrubier, et al., 1997; Sheehan D. V., et al., 1997; Sheehan D. V., et al., 1998).
- Escala de Impresión Clínica Global (Berk, et al., 2008; Busner & Targum, 2007; Dunlop, Gray, & Rapaport, 2017).
- Escala de Hamilton para la Ansiedad (Hamilton, 1959; Lobo, et al., 2002).
- Escala para el Trastorno de Ansiedad Generalizada (GAD-7) (García-Campayo, et al., 2010; Spitzer, Kroenke, Williams, & Löwe, 2006)
- Escala de Depresión de Montgomery-Asberg (Lobo, et al., 2002; Montgomery & Åsberg, 1979).
- Escala de Efectos Secundarios (UKU) (Lingjaerde, Ahlfors, Bech, Dencker, & Elgen, 1987).
- Índice de Calidad de Sueño de Pittsburgh (ICSP) (Buysse, Reynolds III, Monk, Berman, & Kupfer, 1988; Royuela-Rico & Macías-Fernández, 1996).

3.5 Cálculo del Tamaño de la Muestra

El cálculo del tamaño de la muestra se llevó a cabo con base en: 1) la cualidad dicotómica de la variable de respuesta primaria respuesta ICG-M, 2) la respuesta ICG-M obtenida en un estudio piloto realizado por el Dr. Alfonso Ontiveros en el año 2011 (Ontiveros-Sánchez De La Barquera, 2011) y la respuesta ICG-M a placebo obtenida en el estudio realizado por Rickles y colaboradores (Rickels, et al., 2003) y, 3) el estadístico Ji-cuadrada para comparar proporciones de resultados dicotómicos entre dos muestras.

La variable de respuesta primaria, respuesta ICG-M, es una variable dicotómica que se midió en proporciones (es decir, la proporción de pacientes que alcanzaron una puntuación de 1 o 2 en el subdominio de mejoría de la ICG). La proporción esperada de pacientes que presentarían respuesta ICG-M dentro del grupo intervención sería de 70% (Ontiveros-Sánchez De La Barquera, 2011). La proporción esperada de pacientes que presentarían respuesta ICG-M dentro del grupo control con placebo sería 30 por ciento (Rickels, et al., 2003).

Las suposiciones para el cálculo del tamaño de muestra fueron las siguientes: (1) la probabilidad umbral de rechazar la hipótesis nula (error tipo I a dos colas; α) fue 0.05, (2) la probabilidad de fallar en rechazar la hipótesis nula de acuerdo a la hipótesis alternativa (error tipo II; β) fue 0.20, (3) la proporción de sujetos que estarían en el

grupo 1 (intervención; q1) sería 0.5, (4) la proporción de sujetos que estarían en el grupo 0 (control; 1-q1) sería 0.5, (5) la probabilidad de presentar respuesta ICG-M en el grupo 0 (P0) sería 0.3 y, (6) la probabilidad de presentar respuesta ICG-M en el grupo 1 (P1) sería 0.7.

El cálculo del tamaño de muestra fue como sigue:

Desviación estándar normal para $\alpha = Z\alpha = 1.960$.

Desviación estándar normal para $\beta = Z\beta = 0.842$.

Proporción acumulada = $P = (q1 * P1) + (q0 * P0) = 0.500$.

$A = Z\alpha \sqrt{P(1-P) (1/q1 + 1/q0)} = 1.960$.

$B = Z\beta \sqrt{P1(1-P1) (1/q1) + P0(1-P0) (1/q0)} = 0.771$.

$C = (P1 - P0)^2 = 0.160$.

Tamaño del grupo total = $N = (A+B)^2 / C = 46$.

Corrección de continuidad = $CC = 1 / (q1 * |P1 - P0|) = 5$.

La tabla 2 x 2 de los anteriores cálculos fue como sigue:

Tabla III. Tabla cruzada para cálculo del tamaño de la muestra (sin corrección de continuidad)			
	N	Respuesta +	Respuesta -
Grupo 1	23	16	7
Grupo 0	23	7	16
Total	46	23	23

No se hará corrección de continuidad para el tamaño de la muestra debido a que no se espera ningún valor de frecuencia calculado menor a cinco.

Para ajustar el tamaño de muestra tomando en cuenta lo no adherencia se tomó como base la proporción de abandono (“drop-out”) reportada por Rickels y colaboradores (Rickels, et al., 2012) y la fórmula propuesta por Lachin (Friedman, Furberg, DeMets, Reboussin, & Granger, 2015).

La suposición para el ajuste será la siguiente: tasa de “drop-out” igual a 0.15. La fórmula para el ajuste será $N^* = N / (1 - Ro - Ri)^2$, donde N^* significa tamaño de muestra total ajustado, N significa tamaño de muestra total no ajustado, Ro significa proporción de “drop-out”, y Ri significa tasa de “drop-out”.

El cálculo del ajuste del tamaño de muestra considerando la no adherencia fue como sigue:

$$N^* = 47 / (1 - 0.15)^2$$

$$N^* = 47 / (0.85)^2$$

$$N^* = 47 / 0.72$$

$$N^* = 65.27$$

Redondeando al número par más próximo: 66. Por todo lo anterior, el tamaño total de la muestra deseado fue de 66 sujetos.

3.6 Aleatorización y Enmascaramiento

Cada participante fue aleatorizado a uno de los dos grupos del estudio (L-glutamina o placebo) siguiendo una metodología de aleatorización por bloques de 2 con una razón de aleatorización de 1:1. Se utilizó el software Randomization.com (Dallal, 2013) para generar la secuencia de aleatorización a la que sólo tenía acceso personal administrativo del INFOSAME; cuando algún investigador enrolaba un paciente (JAOS o LACG), el personal administrativo lo asignaba a uno de los dos grupos del estudio. Posterior a esto, se le entregó a cada participante L-glutamina o placebo para el inicio de su administración; tanto la sustancia en polvo como los frascos contenedores de L-glutamina y placebo eran indistinguibles, de tal forma que tanto los investigadores como los participantes siempre se mantuvieron ciegos a la intervención.

3.7 Descripción de la Intervención

La L-glutamina utilizada (nombre comercial Muscle Up, producida por microingredientsTM) es una sustancia de venta libre en el mercado, en polvo, que se diluye en líquido para su administración vía oral (en nuestro estudio L-glutamina se administró en una sola toma al día por las noches). El placebo que se utilizó fue creatina monohidratada (nombre comercial PLATINUM CREATINE, producida por MUSCLETECH). Esta sustancia es de venta libre en el mercado y se seleccionó por ser una sustancia en polvo, soluble en agua y administrada regularmente en cantidades similares a L-glutamina (en nuestro estudio el placebo se administró en una sola toma al día por las noches). Es indistinguible de L-glutamina.

En la fase de tratamiento experimental doble ciego, los pacientes ya aleatorizados recibieron L-glutamina o placebo por 8 semanas, comenzando la ingesta en la semana 0 con una dosis de 5g/día. Cada visita de seguimiento se incrementó la dosis de L-glutamina o placebo en 5 g/día intentando alcanzar la dosis máxima de 25 g/día. El último incremento de dosis posible fue en la “semana 6”. En caso de intolerancia a la dosis de la intervención, el investigador podía decir mantener la dosis actual o reducir la dosis en un máximo de 5 g/día por visita (la dosis mínima aceptada fue de 5 g/día). En caso de que algún participante haya entrado al estudio con alguno de los tratamientos farmacológicos previos permitidos, una vez iniciada la fase de tratamiento doble ciego, no se permitió modificar las dosis de los antidepresivos o BZD; tampoco se permitió el inicio de nuevos psicofármacos o psicoterapias. Las visitas y procedimientos de investigación fueron realizadas en el Departamento de Psiquiatría del Hospital Universitario de la UANL o en el Instituto de Información e Investigación en Salud Mental A.C (ubicado en Doctor Enrique Peña, No. 122, segundo piso, Col. Doctores).

3.7.1 Visita de Cribado

Durante la visita de cribado el primer procedimiento fue explicar detalladamente el estudio y se invitó a los candidatos a participar en él. Los participantes interesados firmaron el consentimiento informado aprobado por el Comité de Ética en Investigación de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”. Posterior a esto, se corroboró el diagnóstico de TAG con base en los criterios diagnósticos establecidos por el DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013) a través de la entrevista estructurada MINI Plus. Además, se determinó el cumplimiento de los criterios de inclusión y la ausencia de criterios de exclusión haciendo uso de la historia clínica y las escalas ICG, HAMA y MADRS. Los pacientes que se determinaron elegibles en la visita de cribado fueron valorados subsecuentemente en la visita de la semana 0.

3.7.2 Visita de Seguimiento de la Semana 0

Durante esta visita se aplicaron y registraron los resultados de las clinimetrías ICG, HAMA, GAD-7, MADRS, UKU e ICSP. Se inició la administración de L-glutamina o placebo en 5 g/día en forma de polvo disuelto en líquido a través de una sola toma por las noches. Se registraron los eventos adversos tanto por autorreporte como a través de la entrevista UKU y MADRS. En caso de que estuvieran clínicamente indicadas, se solicitaron las respectivas pruebas de laboratorio o gabinete.

3.7.3 Visita de Seguimiento de la Semana 1

Durante esta visita se aplicaron y registraron los resultados de las clinimetrías ICG, HAMA y MADRS. Salvo que la intolerancia lo impidiera, la dosis de L-glutamina o placebo se incrementó en 5 g/día en una sola toma por las noches. Se registraron los eventos adversos tanto por autorreporte como a través de la entrevista MADRS. En caso de que estuvieran clínicamente indicadas, se solicitaron las respectivas pruebas de laboratorio o gabinete.

3.7.4 Visita de Seguimiento de la Semana 2

Durante esta visita se aplicaron y registraron los resultados de las clinimetrías ICG, HAMA, GAD-7 y MADRS. Salvo que la intolerancia lo impidiera, la dosis de L-glutamina o placebo se incrementó en 5 g/día en una sola toma por las noches. Se registraron los eventos adversos tanto por autorreporte como a través de la entrevista MADRS. En caso de que estuvieran clínicamente indicadas, se solicitaron las respectivas pruebas de laboratorio o gabinete.

3.7.5 Visita de Seguimiento de la Semana 3

Durante esta visita se aplicaron y registraron los resultados de las clinimetrías ICG, HAMA, GAD-7 y MADRS. Salvo que la intolerancia lo impidiera, la dosis de

L-glutamina o placebo se incrementó en 5 g/día en una sola toma por las noches. Se registraron los eventos adversos tanto por autorreporte como a través de la entrevista MADRS. En caso de que estuvieran clínicamente indicadas, se solicitaron las respectivas pruebas de laboratorio o gabinete.

3.7.6 Visita de Seguimiento de la Semana 4

Durante esta visita se aplicaron y registraron los resultados de las clinimetrías ICG, HAMA, GAD-7, MADRS e ICSP. Salvo que la intolerancia lo impidiera, la dosis de L-glutamina o placebo se incrementó en 5 g/día en una sola toma por las noches. Se registraron los eventos adversos tanto por autorreporte como a través de las entrevistas UKU y MADRS. En caso de que estuvieran clínicamente indicadas, se solicitaron las respectivas pruebas de laboratorio o gabinete.

3.7.7 Visita de Seguimiento de la Semana 5

Durante esta visita se aplicaron y registraron los resultados de las clinimetrías ICG, HAMA, GAD-7 y MADRS. Salvo que la intolerancia lo impidiera, la dosis de L-glutamina o placebo se incrementó en 5 g/día en una sola toma por las noches. Se registraron los eventos adversos tanto por autorreporte como a través de la entrevista MADRS. En caso de que estuvieran clínicamente indicadas, se solicitaron las respectivas pruebas de laboratorio o gabinete.

3.7.8 Visita de Seguimiento de la Semana 6

Durante esta visita se aplicaron y registraron los resultados de las clinimetrías ICG, HAMA, GAD-7 y MADRS. Salvo que la intolerancia lo impidiera, la dosis de L-glutamina o placebo se incrementó en 5 g/día en una sola toma por las noches. En esta visita se realizó el último incremento de dosis. Se registraron los eventos adversos tanto por autorreporte como a través de la entrevista MADRS. En caso de que estuvieran clínicamente indicadas, se solicitaron las respectivas pruebas de laboratorio o gabinete.

3.7.9 Visita de Seguimiento de la Semana 8

Durante esta visita se aplicaron y registraron los resultados de las clinimetrías ICG, HAMA, GAD-7, MADRS e ICSP. Se registraron los eventos adversos tanto por autorreporte como a través de las entrevistas UKU y MADRS. En caso de que estuvieran clínicamente indicadas, se solicitaron las respectivas pruebas de laboratorio o gabinete. En esta visita se suspendió de manera abrupta la administración de la intervención.

3.7.10 Visita de seguridad

El objetivo de la visita de seguridad fue determinar que las condiciones de salud generales de los participantes del estudio fueran estables, no se hubieran deteriorado y evaluar la posible presencia de signos y síntomas de discontinuación de la intervención. La visita de seguridad se realizó dos semanas después de terminada la fase de intervención doble ciego. Durante esta visita se aplicaron y registraron los resultados de las clinimetrías ICG, HAMA, GAD-7, MADRS e ICSP. Se registraron los eventos adversos tanto por autorreporte como a través de las entrevistas UKU y MADRS. En caso de que estuvieran clínicamente indicadas, se solicitaron las respectivas pruebas de laboratorio o gabinete.

3.8 Métodos Estadísticos

Para las variables cuantitativas se utilizó la media y la desviación estándar como medidas de tendencia central y de dispersión, respectivamente. Para las variables nominales y ordinales se utilizaron proporciones como medidas de tendencia central. Las variables cuantitativas fueron sometidas a las pruebas de Kolmogorov-Smirnova y Shapiro-Wilk para determinar su distribución normal (Martínez-González, Sánchez-Villegas, & Faulin, 2006).

Como pruebas de hipótesis para las variables de desenlace cuantitativas con mediciones secuenciales se realizó una ANOVA de mediciones repetidas con el objetivo de determinar diferencias intrasujetos entre el inicio y final del estudio, y diferencias intersujetos entre el inicio y final del estudio (Martínez-González, Sánchez-Villegas, & Faulin, 2006). Además, se realizaron pruebas de hipótesis de punto final (semana 8 del estudio) para detectar diferencias entre el grupo intervención y el grupo control: (a) para las variables cuantitativas se realizaron las pruebas t de Student o U de Mann-Whitney, dependiendo de si su distribución fue normal o no, respectivamente (Martínez-González, Sánchez-Villegas, & Faulin, 2006); y (b) para las variables cuantitativas se realizaron las pruebas de ji-cuadrada o prueba exacta de Fisher, dependiendo de si el valor esperado en alguna de las casillas de las tablas de 2x2 era mayor o menor a 5, respectivamente (Martínez-González, Sánchez-Villegas, & Faulin, 2006).

Todos los análisis estadísticos fueron obtenidos con el programa SPSS, en su versión IBM SPSS Statistics Subscription (IBM, 2020).

3.9 Aspectos Éticos

El consentimiento informado fue obtenido el día de la visita de cribado anterior a realizar cualquier otro procedimiento. Lo obtuvo alguno de los investigadores del estudio y fue firmado por el futuro participante y dos testigos. Los investigadores se aseguraron de que los pacientes incluidos en el estudio pudieran comprender los beneficios y riesgos de su participación y se resolvió cualquier duda que pudieran tener con respecto al proyecto de investigación. El paciente y testigos leyeron el consentimiento informado y, de aceptar participar, se procedió a firmar el consentimiento informado por duplicado. Por último, se otorgó al paciente una copia original del consentimiento informado.

Para preservar la confidencialidad/privacidad de los participantes, sólo los investigadores tuvieron acceso a su información. En la base de datos que contiene información relacionada con los sujetos, se les identificó con un número de identificación para que el nombre del sujeto no aparezca. Además, los nombres de los sujetos no aparecerán en ninguno de los reportes de investigación o publicaciones que lleguen a realizarse.

Los eventos adversos serios serían reportados al Comité de Ética en Investigación del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” UANL. Además, los participantes tuvieron acceso a llamadas telefónicas con los investigadores en caso de presentar cualquier duda de la intervención o cualquier efecto adverso.

Las visitas, procedimientos e intervenciones (L-glutamina y placebo) no tuvieron costo para los participantes.

CAPÍTULO 4

RESULTADOS

El reporte de este estudio sigue las guías internacionales para el reporte de ensayos clínicos aleatorizados (Schulz, Altman, Moher, & CONSORT Group, 2010). En el “Apéndice D” se encuentra la Lista de Comprobación CONSORT 2010 en la que se listan los ítems de reporte obligatorio y la página de esta tesis en donde se encuentra contenida la información correspondiente.

4.1 Flujo de Participantes

Una de las limitaciones de este ensayo clínico aleatorizado fue no se registraron el número de pacientes que se valoraron para su inclusión en el estudio y, por tanto, se desconoce cuántos de ellos no cumplieron los criterios de elegibilidad y sus características.

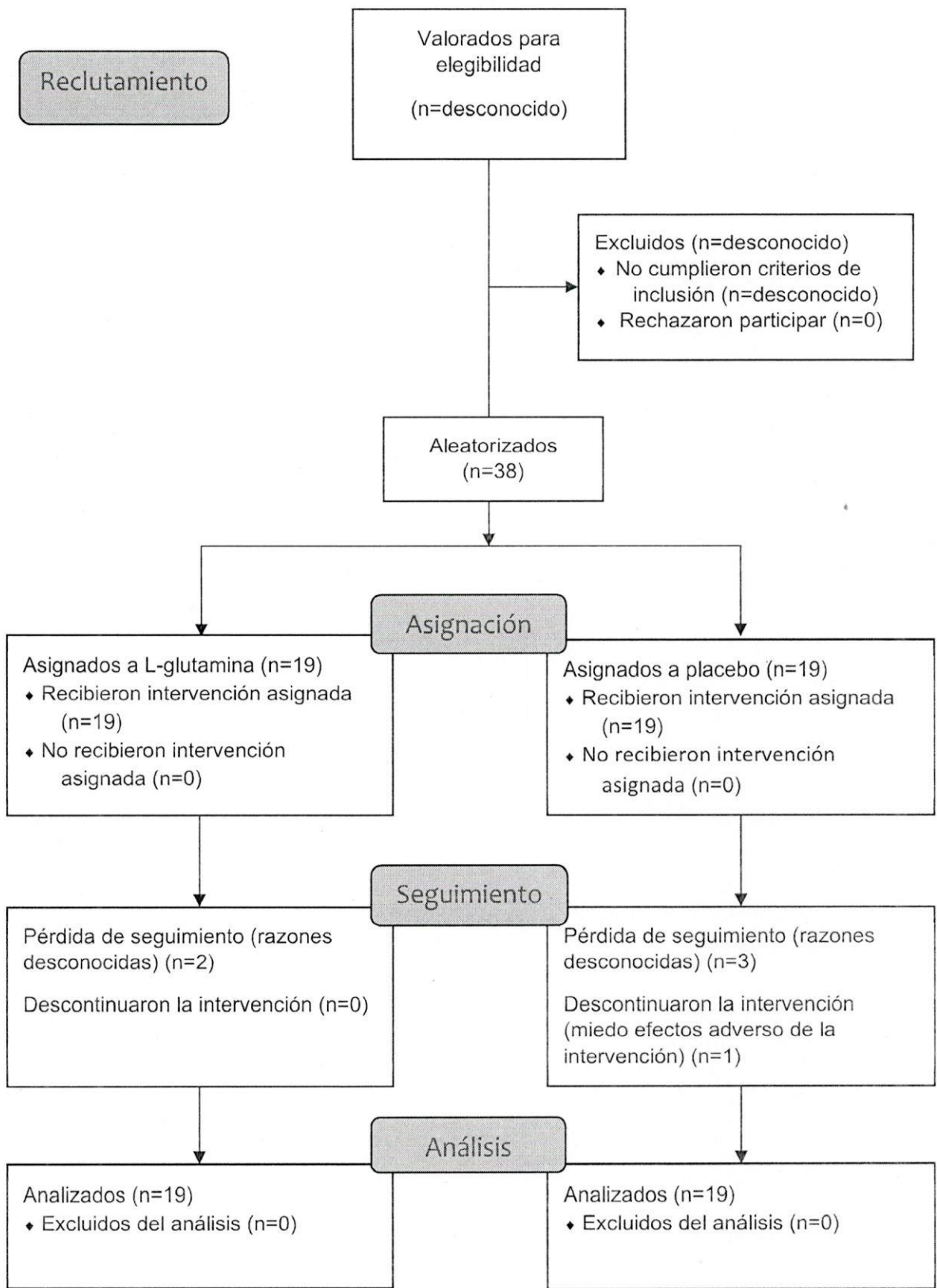
En total, 38 pacientes fueron aleatorizados. Se aleatorizaron 19 pacientes al grupo intervención (L-glutamina) y 19 pacientes al grupo de control (placebo). Todos los participantes recibieron la intervención a la que fueron asignados inicialmente.

De los 19 participantes asignados al grupo intervención (L-glutamina), se perdió el seguimiento a 2 de ellos. Uno de ellos en la “Semana 2” y otro de ellos en la “Semana 6”. Se desconoce los motivos por los cuales los participantes no continuaron con su participación dentro del estudio. Adicional a los 2 participantes mencionados a los que se les perdió el seguimiento, ninguno discontinuó la intervención.

De los 19 participantes asignados al grupo control (placebo), se perdió el seguimiento a 3 de ellos. Dos de ellos en la “Semana 2” y uno de ellos en la “Semana 5”. Uno de estos tres participantes discontinuó la intervención con placebo debió a miedo a los efectos adverso de la intervención.

Al final, ninguno de los 38 pacientes originalmente aleatorizados fue excluido del análisis bioestadístico. Toda esta información puede consultarse en forma de diagrama de flujo en la Figura 1 de abajo.

Figura 3. Diagrama de Flujo



El tamaño de muestra calculado originalmente era de 66 participantes, sin embargo, el reclutamiento se interrumpió al realizarse un análisis interino triple ciego (investigadores, estadístico y participantes). Esta decisión se tomó con base en criterios de interrupción de ensayos clínicos aleatorizados bien establecidos en la literatura (Friedman, Furberg, DeMets, Reboussin, & Granger, 2015): (a) el análisis interino de los datos reveló que era improbable una diferencia clínica y estadísticamente significativa aun cuando se reclutaran los 66 participantes originales y (b) incapacidad de reclutamiento debido a la actual pandemia de COVID-19.

4.2 Datos basales

Nuestra muestra estuvo compuesta por una población principalmente de hombres (52.6 %, N=20), con una edad media de 35.5 años (10.05 DE). El estado ocupacional más común fue desempleado (42.9 %, N=16), el estado civil más común fue casado (42.9 %, N=16), y la escolaridad más común fue licenciatura (42.9 %, N=16). El 44.7 % (N=17) de los participantes no presentaron ninguna comorbilidad; la comorbilidad más común fue la fobia específica (28.9 %, N=11). El 66.7 % de nuestra muestra (N=25) no estaba recibiendo algún tratamiento previo estable y el 33.3 % de nuestra muestra (N=13) se encontraba recibiendo tratamiento previo estable con

IRS y/o BZD. Respecto a las características clinimétricas, la puntuación media de la HAMA fue de 26.79 puntos (4.9 DE), la clasificación más común de la ICG-S fue marcadamente enfermo (52.6 %, N=20), la puntuación media de la GAD-7 fue de 12.82 (4.75 DE), la puntuación media de la ICSP fue de 17.63 (8.78 DE) y la puntuación media de la MADRS fue de 10.84 (4.39 DE) (ver Tabla IV para el resto de las características basales demográficas y clínicas de la muestra).

Tabla IV. Características basales demográficas y clínicas de toda la muestra	
Variable	Valor
Mujer	46.6 % (N=18)
Edad	35.5 (10.05 DE)
Ocupación	
• Estudiante	21.4 % (N=8)
• Empleado	35.7 % (N=14)
• Desempleado	42.9 % (N=16)
• Total	100.0 % (N=38)
Estado Civil	
• Soltero	28.6 % (N=11)
• Casado	42.9 % (N=16)
• Unión libre	19.0 % (N=7)
• Divorciado	4.8 % (N=2)
• Viudo	4.8 % (N=2)
• Total	100.0 % (N=38)

Escolaridad	
• Primaria	9.5 % (N=4)
• Secundaria	14.3 % (N=5)
• Preparatoria	28.6 % (N=11)
• Licenciatura	42.9 % (N=16)
• Posgrado	4.8 % (N=2)
• Total	100.0 % (N=38)
Sin tratamiento previo estable	66.7 % (N=25)
Tratamiento previo estable con IRS y/o BZD	33.3 % (N=13)
Comorbilidades Psiquiátricas	
• Ninguna	44.7 % (N=17)
• Trastorno de angustia	21.0 % (N=8)
• TDAH	5.2 % (N=2)
• Agorafobia	7.9 % (N=3)
• Fobia específica	28.9 % (N=11)
• Trastorno de ansiedad social	10.5 % (N=4)
HAMA	26.79 (4.9 DE)
ICG-S	
• Moderadamente enfermo	36.8 % (N=14)
• Marcadamente enfermo	52.6 % (N=20)
• Gravemente enfermo	10.5 % (N=4)
• Total	100.0 % (N=38)
GAD-7	12.82 (4.75 DE)

ICSP	17.63 (8.78 DE)
MADRS	10.84 (4.39 DE)

En la Tabla V se muestran las características basales demográficas y clínicas para cada grupo.

Tabla V. Características basales demográficas y clínicas para cada grupo			
Variable	Grupo Intervención (N=19)	Grupo Placebo (N=19)	Significancia estadística
Mujer	30.00 %	63.63 %	p = 0.19
Edad	33.90 (10.11)	37.10 (10.26)	p = 0.48
Ocupación			
• Estudiante	66.7 % (N=13)	9.1 % (N=1)	p > 0.05
• Empleado	0.0 % (N=0)	45.5 % (N=9)	N. A.
• Desempleado	33.3 % (N=6)	45.5 % (N=9)	p > 0.05
• Total	100.0 % (N=19)	100.0 % (N=19)	
Estado Civil			
• Soltero	40.0 % (N=8)	18.2 % (N=3)	p > 0.05
• Casado	50.0 % (N=9)	36.4 % (N=7)	p > 0.05
• Unión libre	0.0 % (N=0)	36.4 % (N=7)	N. A.
• Divorciado	10.0 % (N=2)	0.0 % (N=0)	N. A.
• Viudo	0.0 % (N=0)	9.1 % (N=2)	N. A.
• Total	100.0 % (N=19)	100.0 % (N=19)	

Escolaridad			
• Primaria	10.0 % (N=2)	9.1 % (N=2)	p > 0.05
• Secundaria	0.0 % (N=0)	27.3 % (N=5)	N. A.
• Preparatoria	40.0 % (N=7)	18.2% (N=3)	p > 0.05
• Licenciatura	40.0 % (N=8)	45.5 % (N=9)	p > 0.05
• Posgrado	10.0 % (N=2)	0.0 % (N=0)	N. A.
• Total	100.0 % (N=19)	100.0 % (N=19)	
Tratamiento previo estable con IRS y/o BZD	2.63% (N=1)	15.78 % (N=6)	p = 0.63
Comorbilidades Psiquiátricas			
• Ninguna	% (N=11)	% (N=6)	p > 0.05
• Trastorno de angustia	% (N=2)	% (N= 6)	p > 0.05
• TDAH	% (N=1)	% (N=1)	p > 0.05
• Agorafobia	% (N=2)	% (N=0)	N. A.
• Fobia específica	% (N=3)	% (N=3)	p > 0.05
• Trastorno de ansiedad social	% (N=2)	% (N=2)	p > 0.05
• Total	100.0 % (N=19)	100.0 % (N=19)	
HAMA	27.29 (5.18)	25.79 (4.51)	p = 0.87
ICG-S			

• Moderadamente enfermo	36.8 % (N=7)	36.8 % (N=7)	p > 0.05
• Marcadamente enfermo	52.6 % (N=10)	52.6 % (N=10)	p > 0.05
• Gravemente enfermo	10.5 % (N=2)	10.5 % (N=2)	p > 0.05
GAD-7	12.16 (4.67)	13.47 (4.86)	p = 0.86
ICSP	18.11 (9.15)	17.16 (8.61)	p = 0.84
MADRS	11.26 (4.81)	10.42 (4.01)	p = 0.47

Como se observa en la tabla, no hubo diferencias entre los grupos intervención y control respecto a características demográficas y clínicas basales. Esta situación descarta la posible presencia y estudio de moderadores de la eficacia de L-glutamina en un subgrupo de participantes (Kraemer, 2016).

4.3 Números analizados

El análisis estadístico que sigue se basó en los grupos inicialmente asignados; ningún participante cambió del grupo originalmente asignado durante nuestro estudio.

La comparación de los desenlaces entre cada grupo se realizó siguiendo el principio de intención de tratar (en particular, se utilizó el procedimiento del último valor llevado a adelante para imputar los datos faltantes [Schafer & Graham, 2002]) (Friedman, Furberg, DeMets, Reboussin, & Granger, 2015) y se tomaron en cuenta los 19 participantes asignados tanto al grupo intervención (L-glutamina) como al grupo control (placebo), tal como fue descrito en la “Figura 3 Diagrama de Flujo”.

El análisis de los eventos adversos durante la fase de tratamiento doble ciego sólo incluyó a los 29 sujetos de investigación de los que se tenía la información disponible, 15 pertenecía al grupo intervención y 14 pertenecían al grupo control. El análisis de los eventos adversos durante la fase de interrupción del tratamiento sólo incluyó a los 21 sujetos de investigación de los que se tenía información disponible, 12 pertenecía al grupo intervención y 9 pertenecí al grupo control.

4.4 Estimación de Desenlaces

La dosis final de L-glutamina fue de 16.18 g/día, con una desviación estándar de 7.18 g/día, un mínimo de 5 g/día y un máximo de 25 g/día. La dosis final de placebo fue de 17.50 g/día, con una desviación estándar de 6.32 g/día, un mínimo de 5 g/día y un máximo de 25 g/día.

4.4.1 Mejoría de Síntomas Ansiosos

En las figuras 4, 5, 6 y 7 se muestran los resultados de las escalas HAMA, ICG-M, ICG-S, y GAD-7, respectivamente. Los diferentes colores indican las trayectorias de las puntuaciones medias para los grupos intervención y placebo, las barras de error muestran el intervalo de confianza al 95 % y la línea vertical punteada indica la interrupción de la intervención. En las variables HAMA, ICG-S y GAD-7 ambos grupos del estudio mostraron mejoría de síntomas ansiosos a través de las visitas de seguimiento durante la fase de tratamiento doble ciego (ANOVA intrasujetos de medidas repetidas con valor $p < 0.05$). En la variable ICG-M no se observó una mejoría de síntomas ansiosos a través de las visitas de seguimiento durante la fase de tratamiento doble ciego en ninguno de los grupos del estudio (ANOVA intrasujetos de medidas repetidas con valor $p = 0.085$). Por último, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en mejoría de síntomas ansiosos entre el grupo intervención y grupo control (ANOVA intersujetos de medidas repetidas para HAMA, ICG-M, ICG-S y GAD-7 con valores p iguales a 0.85, 0.74, 0.78 y 0.69, respectivamente).

Figura 4. Resultados HAMA

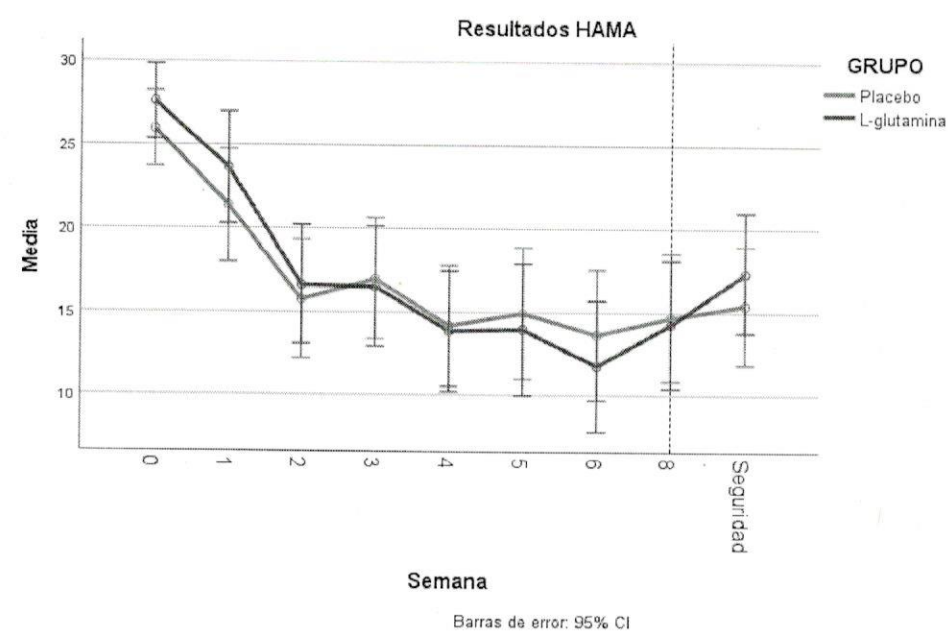


Figura 5. Resultados ICG-M

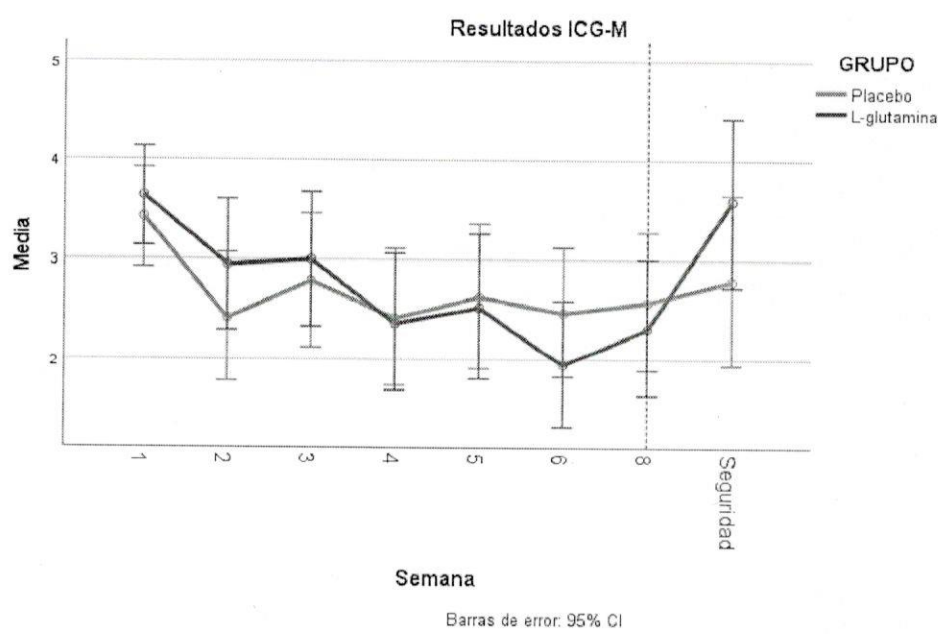


Figura 6. Resultados ICG-S

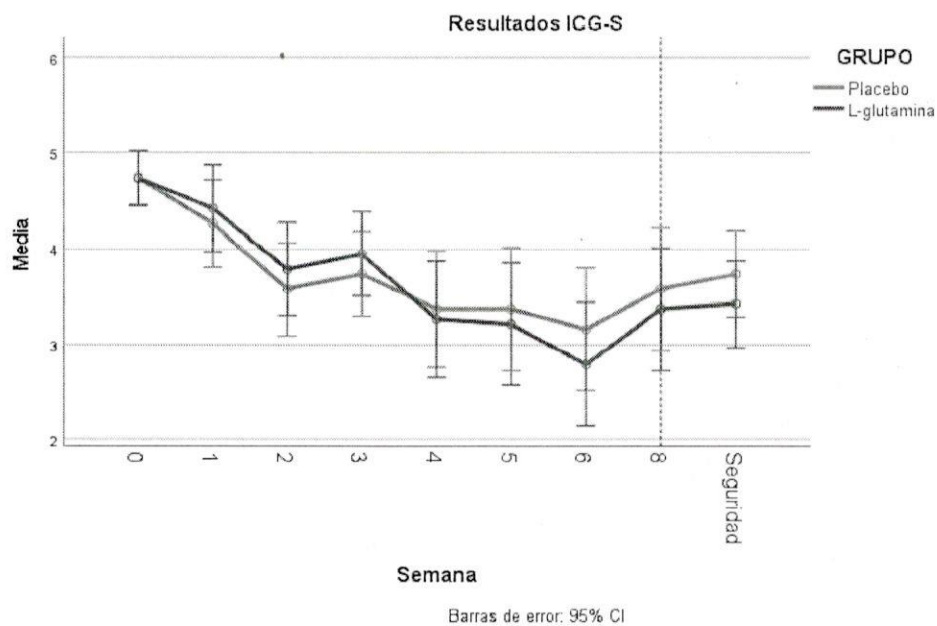
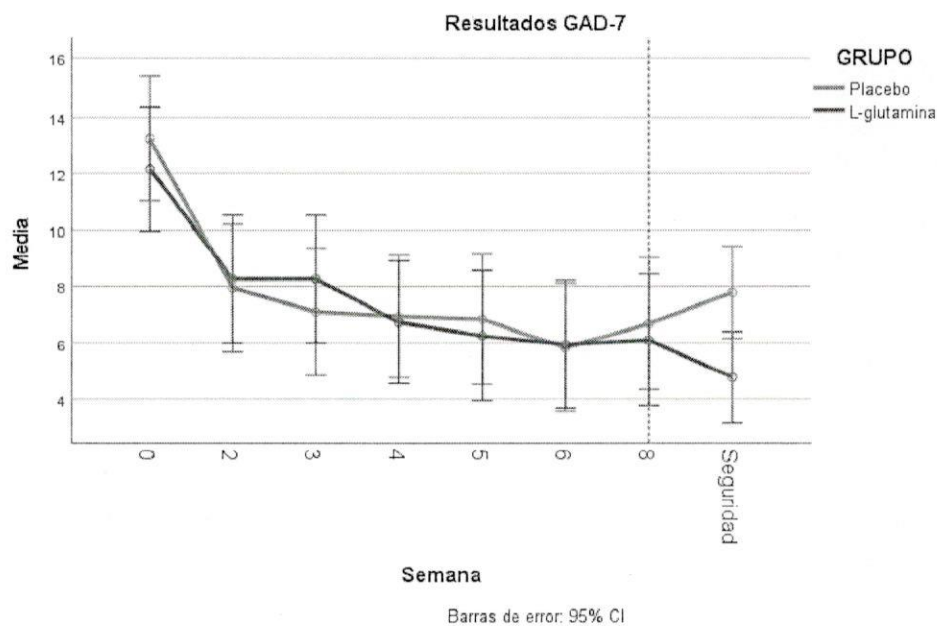


Figura 7. Resultados GAD-7



4.4.2 Respuesta

El análisis de punto final para las definiciones estandarizadas de respuesta en HAMA (reducción de 50 % o más entre la puntuación basal y final) e ICG-M (clasificación final como “mucho mejor” o “moderadamente mejor”) se muestra en las tablas VI y VII.

Tabla VI. Respuesta en HAMA al punto final del tratamiento			
	Grupo		Prueba exacta de Fisher
Respuesta	L-glutamina	Placebo	
Sí	57.9 % (N=11)	57.9% (N=11)	p = 1.0
No	42.1 % (N=8)	42.1 % (N=8)	

Tabla VII. Respuesta en ICG-M al punto final del tratamiento			
	Grupo		Prueba exacta de Fisher
Respuesta	L-glutamina	Placebo	
Sí	57.9 % (N=11)	57.9% (N=11)	p = 1.0
No	42.1 % (N=8)	42.1 % (N=8)	

Como se observa en las tablas, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos intervención y placebo al evaluar respuesta a través de HAMA e ICG-M al punto final del tratamiento.

4.4.3 Remisión

El análisis de punto final para la definición estandarizada de remisión en HAMA (puntuación final de 7 o menos) se muestra en la tabla VIII.

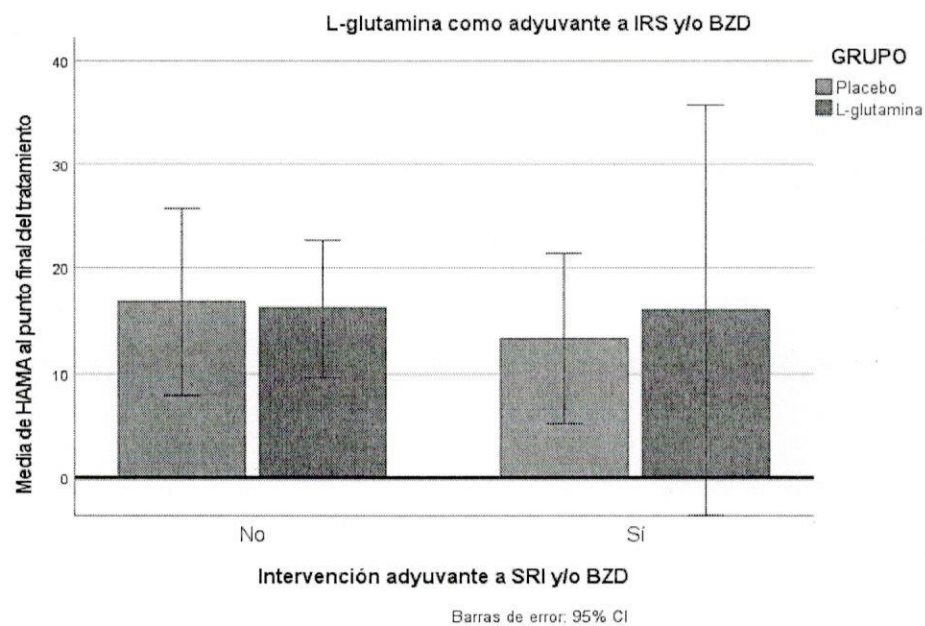
Tabla VIII. Remisión en HAMA al punto final del tratamiento			
	Grupo		Prueba exacta de Fisher
Respuesta	L-glutamina	Placebo	
Sí	21.1 % (N=4)	21,1 % (N=4)	p = 1.0
No	78.9 % (N=15)	78.9 % (N=15)	

Como se observa en la tabla, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos intervención y placebo al evaluar remisión a través de HAMA al punto final del tratamiento.

4.4.4 L-glutamina como tratamiento adyuvante a IRS y/o BZD

En la figura 8 se muestra el resultado de la ANOVA de dos vías en las que se incluyeron como variables dependientes el grupo asignado y estar recibiendo tratamiento previo estable con IRS y/o BZD. De los 7 sujetos que entraron al estudio recibiendo tratamiento previo estable con IRS y/o BZD, 1 sujeto fue asignado a recibir L-glutamina y 6 sujetos asignados a recibir placebo. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas (ANOVA de dos vías con $p = 0.77$) entre las puntuaciones finales HAMA de los participantes tomando en cuenta el factor de estar recibiendo tratamiento previo estable con IRS y/o BZD.

Figura 8. L-glutamina como adyuvante a IRS y/o BZD



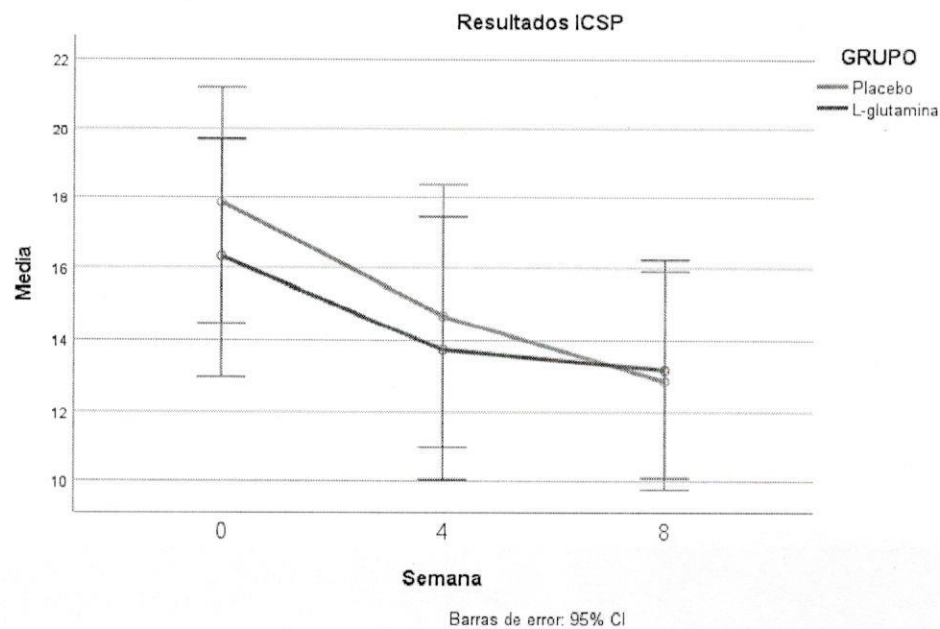
4.5 Análisis auxiliares (post hoc)

Todos los análisis incluidos dentro de esta sección del Capítulo 4 fueron exploratorios debido a que no se especificaron *a priori* en el protocolo original del estudio.

4.5.1 Mejoría en la Calidad del Sueño

En la figura 9 se muestran los resultados de la escala ICSP. Ambos grupos del estudio mostraron una tendencia no estadísticamente significativa hacia mejoría en la calidad del sueño a través de las visitas de seguimiento durante la fase de tratamiento doble ciego (ANOVA intrasujetos de medidas repetidas con valor $p = 0.25$). Por último, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en mejoría en la calidad del sueño entre el grupo intervención y grupo control (ANOVA intersujetos de medidas repetidas para ICSP con $p = 0.73$).

Figura 9. Resultados ICSP



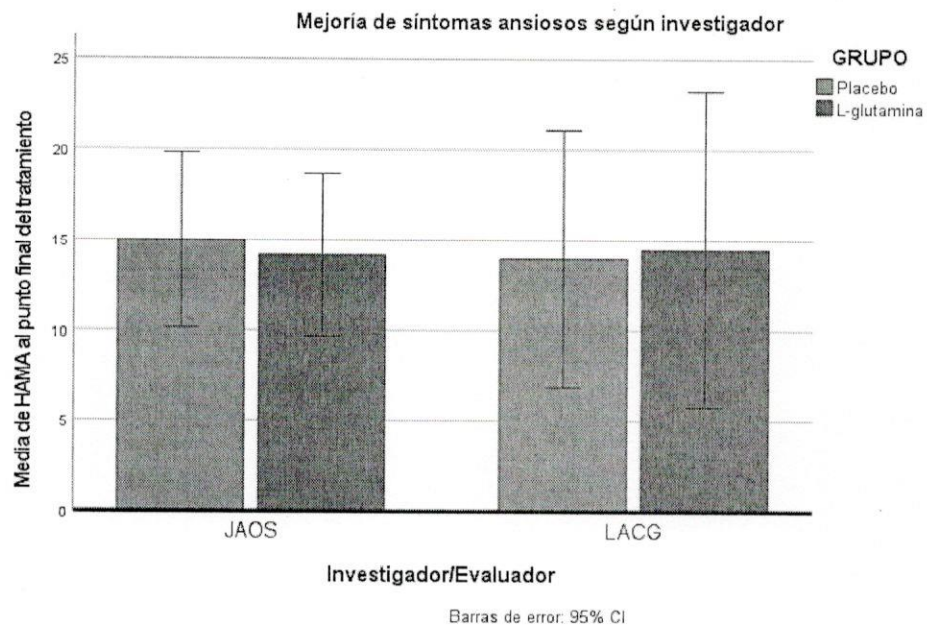
4.5.2 Mejoría de síntomas ansiosos según investigador

Todos los participantes de este estudio recibieron su seguimiento por alguno de los dos investigadores (ambos ciegos a la intervención) involucrados: (a) el Dr. José Alfonso Ontiveros Sánchez De La Barquera (JAOS) (seguimiento de 71.79 % de los participantes) o (b) el Dr. Luis Armando Centeno Gándara (LACG) (seguimiento de 25.64 % de los participantes). El Dr. JAOS es un investigador con amplia experiencia en investigación en salud mental y aplicación de instrumentos de medición de psicopatología; el Dr. LACG es un residente de psiquiatría que fue entrenado por el Dr. JAOS para la aplicación de los instrumentos de medida de este ensayo clínico (el primero en el que participa). Por lo tanto, se hipotetizó a posteriori que las evaluaciones del Dr. JAOS fuesen más confiables y con menor variabilidad, por lo que se decidió realizar un análisis por subgrupos de acuerdo con investigador que llevo el seguimiento de los participantes (Lee & Thompson, 2005).

En la figura 10 se muestra el resultado de la ANOVA de dos vías en las que se incluyeron como variables dependientes el grupo asignado y el investigador que llevó el seguimiento de los participantes. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas (ANOVA de dos vías con $p = 0.84$) entre las puntuaciones finales

HAMA de los participantes tomando en cuenta el factor de cuál investigador, JAOS o LACG, llevó el seguimiento de los participantes.

Figura 10. Mejoría de síntomas ansiosos según investigador



4.6 Efectos Adversos

En nuestro estudio, los daños fueron evaluados a través de autorreporte, la entrevista UKU y la escala MADRS. La UKU se utilizó como un método heurístico

general. La MADRS se utilizó como un instrumento de medida con particular énfasis en síntomas depresivos debido a que el estudio abierto previo por el Dr. JAOS, en el que se administró L-glutamina a pacientes con TAG y diversas comorbilidades entre las que se incluían el TDM, encontró que en el subgrupo de participantes con TDM los síntomas depresivos se exacerbaban con la administración de L-glutamina (Ontiveros-Sánchez De La Barquera, 2011). Si bien nuestro estudio excluyó a personas con TDM, fue importante estudiar que no apareciera esta complicación.

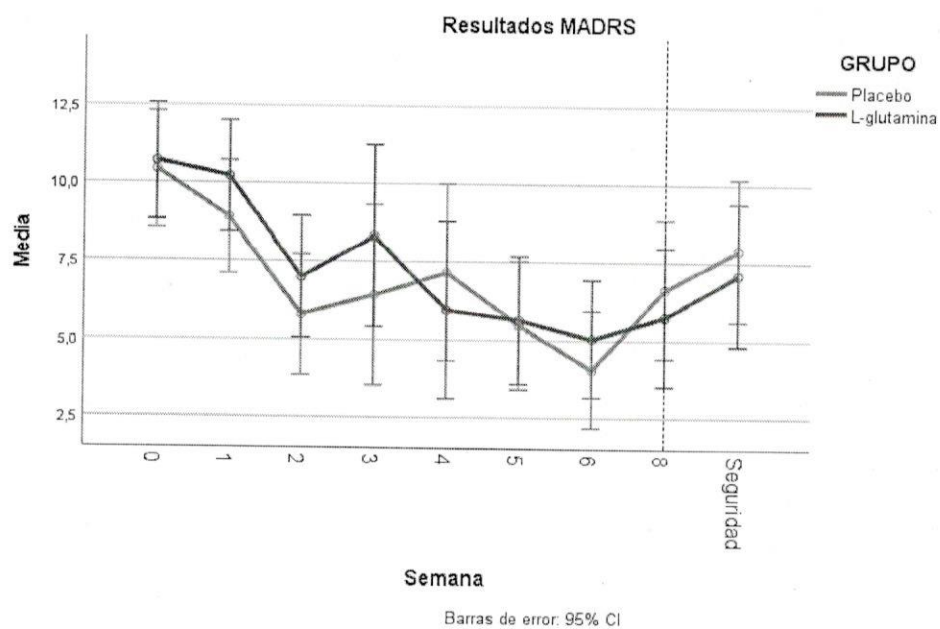
4.6.1 Efectos Adversos durante la Fase de Tratamiento Doble Ciego.

No se presentó ningún evento adverso serio durante la fase de tratamiento doble ciego. Los eventos adversos de la misma clase reportados por el mismo participante sólo fueron contabilizados una vez. En general, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los efectos adversos reportados por el grupo intervención y por el grupo control. El 80.0 % de los participantes que recibieron L-glutamina (N=12) y el 85.7 % de los participantes que recibieron placebo (N=12) reportaron algún efecto adverso durante la fase de tratamiento doble ciego (prueba exacta de Fisher con $p = 1.0$). En la tabla IX se observa el reporte de los efectos adversos más comúnmente reportados por los participantes.

Tabla IX. Eventos adversos más comunes durante la fase de tratamiento doble ciego			
Evento adverso	L-glutamina	Placebo	Prueba exacta de Fisher
Hipoprosexia	26.7 % (N=4)	0.0 % (N = 0)	p > 0.05
Fatigabilidad	33.3 % (N=5)	7.1 % (N=1)	p > 0.05
Somnolencia	6.7 % (N=1)	28.6 % (N=4)	p > 0.05
Depresión	20.0 % (N=3)	28.6 % (N=4)	p > 0.05
Insomnio	6.7 % (N=1)	35.7 % (N=5)	p > 0.05
Aumento de actividad onírica	26.7 % (N=4)	14.3 % (N=2)	p > 0.05
Trastornos de acomodación	20.0 % (N=3)	21.4 % (N=3)	p > 0.05
Xerostomía	20.0 % (N=3)	28.6 % (N=4)	p > 0.05
Diarrea	6.7 % (N=1)	28.6 % (N=4)	p > 0.05
Disminución del deseo sexual	26.7 % (N=4)	0.0 % (N=0)	p > 0.05
Cefalea	26.7 % (N=4)	21.4 % (N=3)	p > 0.05

En la figura 11 se muestran los resultados de la escala MADRS. Ambos grupos del estudio mostraron una mejoría en los síntomas depresivos a través de las visitas de seguimiento durante la fase de tratamiento doble ciego (ANOVA intrasujetos de medidas repetidas con valor $p < 0.05$). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la mejoría de los síntomas depresivos entre el grupo intervención y grupo control (ANOVA intersujetos de medidas repetidas para MADRS con $p = 0.72$).

Figura 11. Resultados MADRS



4.6.2 Efectos Adversos durante la Fase de Interrupción del Tratamiento

No se presentó ningún evento adverso serio durante la fase de interrupción del tratamiento. Los eventos adversos de la misma clase reportados por el mismo participante sólo fueron contabilizados una vez. El 83.3 % de los participantes que recibieron L-glutamina (N=10) y el 66.7 % de los participantes que recibieron placebo (N=6) reportaron algún efecto adverso durante la fase de interrupción del tratamiento

(prueba exacta de Fisher con $p = 0.61$). En la tabla X se observa el reporte de los efectos adversos más comúnmente reportados por los participantes.

Tabla X. Eventos adversos más comunes durante la fase de interrupción del tratamiento			
Evento adverso	L-glutamina	Placebo	Prueba exacta de Fisher
Somnolencia	0.0 % (N=0)	44.4% (N = 4)	$p = 0.02$
Memoria deteriorada	25.0 % (N=3)	11.1 % (N=1)	$p > 0.05$
Nerviosismo	8.3 % (N=1)	44.4 % (N=4)	$p > 0.05$
Insomnio	16.7 % (N=2)	22.2 % (N=2)	$p > 0.05$
Aumento de actividad onírica	16.7 % (N=4)	22.2 % (N=2)	$p > 0.05$
Xerostomía	33.3 % (N=4)	11.1 % (N=1)	$p > 0.05$
Diarrea	25.0 % (N=3)	11.1 % (N=1)	$p > 0.05$
Cefalea	25.0 % (N=3)	33.3 % (N=3)	$p > 0.05$

Como se observa en la tabla, sólo se observaron diferencias estadísticamente significativas para la somnolencia, que fue más común en el grupo placebo que en el grupo intervención durante la fase de interrupción del tratamiento.

CAPÍTULO 5

DISCUSIÓN

Este estudio es el primer ensayo clínico doble ciego, aleatorizado, de grupos paralelos, y controlado con placebo que pone a prueba la afirmación de diversas culturas y compañías de suplementos alimenticios sobre la efectividad de la L-glutamina para el tratamiento de la ansiedad. Esta afirmación es congruente con algunos conocimientos actuales como el papel de la glutamina en el ciclo glutamina-Glu/GABA en el SNC en el que la glutamina es el sustrato precursor tanto de GABA como de Glu (Walls, Waagepetersen, Bak, Schousboe, & Sonnewald, 2015), el rol que tienen GABA y Glu en la extinción del miedo (el principal mecanismo de cambio hipotetizado en la terapia cognitiva-conductual de los trastornos de ansiedad) (Davis & Myers, 2002), el hallazgo de que la administración oral de L-glutamina aumenta la concentración de GABA tanto en cuerpo estriado como en líquido cefalorraquídeo en

las ratas (Wang, Maher, & Wurtman, 2007), el efecto ansiolítico bien establecido de las BZD a través del agonismo de los receptores GABA (Leonard, 2003) y un estudio abierto mostrando la efectividad de L-glutamina en el tratamiento del TAG (Ontiveros-Sánchez De La Barquera, 2011). En nuestro estudio utilizamos al TAG como un constructo general representativo de la ansiedad.

5.1 Interpretación

A diferencia del estudio abierto del Dr. Ontiveros (2011) que mostró la efectividad del tratamiento del TAG con L-glutamina, este ensayo clínico doble ciego, aleatorizado, de grupos paralelos, y controlado con placebo, no logró detectar ninguna diferencia estadística ni clínicamente significativa entre el tratamiento del TAG con L-glutamina en comparación con placebo utilizando como instrumentos de medida a las escalas ICG, HAMA, GAD-7 e ICSP. Esta diferencia puede deberse cuando menos a dos razones: (a) falta de análisis químico cuantitativo del suplemento alimenticio y (b) estudio de una población diferente a aquella estudiada por el Dr. Ontiveros (2011).

También, a diferencia del estudio abierto del Dr. Ontiveros (2011) en el que el 80 % de la población incluida se encontraban recibiendo tratamiento previo estable con IRS o BZD, sólo el 33.3 % de nuestra muestra se encontraba recibiendo

tratamiento previo estable con IRS o BZD. Tal como se especificó a priori en el protocolo del estudio, realizamos un ANOVA de dos vías para controlar esta diferencia metodológica y no encontramos diferencias en cuanto a mejoría de síntomas ansiosos tomando en cuenta si el paciente se encontraba o no recibiendo tratamiento previo estable con IRS y/o BZD. Desafortunadamente, el reducido número de sujetos incluidos en dicho análisis estadístico (N=7) no permiten extraer inferencias robustas, por lo que un futuro ensayo clínico que incluya exclusivamente a personas con TAG que se encuentran recibiendo IRS y/o BZD sería revelador.

Por último, a diferencia del estudio abierto del Dr. Ontiveros (2011) que mostró una asociación entre el tratamiento del TAG con L-glutamina y una exacerbación de síntomas depresivos en pacientes con trastornos depresivo mayor, en este ensayo clínico no logró detectar ninguna diferencia estadística ni clínicamente significativa en la exacerbación de síntomas depresivos entre el grupo tratado con L-glutamina y el grupo tratado con placebo (evidenciado en las puntuaciones de la MADRS y el seguimiento de efectos adversos con la UKU). Esta diferencia puede deberse a que nuestro estudio excluyó por protocolo a personas con trastorno depresivo mayor.

5.2 Generalización

Los resultados de nuestro estudio son generalizables a la práctica psiquiátrica común (Prasad, 2013) debido a que: (a) en la práctica, los suplementos alimenticios no son sometidos a rigurosos análisis químicos cuantitativos para determinar si la composición de las preparaciones de venta libre cumplen con el control de calidad adecuado respecto a la identidad, pureza, calidad y composición, y si estas propiedades son congruentes con las etiquetas de los productos; y (b) nuestra población de pacientes estuvo compuesta por personas que padecían TAG comórbido con otros trastornos de ansiedad, por lo que la muestra es más cercana a la población encontrada en la práctica psiquiátrica común.

5.3 Limitaciones

Debido a limitaciones financieras, este estudio no llevó un análisis químico cuantitativo de la preparación de L-glutamina utilizada (el nombre comercial es Muscle Up, producida por la compañía microingredientsTM) en el ensayo clínico. Esta preparación es diferente de la originalmente utilizada en el estudio del Dr. Ontiveros (el nombre comercial es L-GLUTAMINE POWDER 5000, producida por la compañía GNC) (Ontiveros-Sánchez De La Barquera, 2011, 2020). Es posible que la identidad, pureza, calidad y composición de las preparaciones utilizadas en nuestro estudio y el

estudio abierto anteriormente mencionado (Ontiveros-Sánchez De La Barquera, 2011), sea significativamente diferente debido a que existe evidencia de que las preparaciones de suplementos alimenticios tienen un pobre control de calidad y variabilidad de contenido que puede cuantificarse entre el 80 % al 113 % de los valores indicados en las etiquetas de los productos (Wolsko, Solondz, Phillips, Schachter, & Eisenberg, 2005).

5.4 Conclusión

La contribución científica de este ensayo clínico de fase II (cuyos objetivos son tanto valorar eficacia como seguridad [Tomko, et al., 2019]) reside en aportar evidencia de que la administración oral de L-glutamina no se asocia a la aparición o exacerbación de síntomas depresivos en una población de pacientes con TAG sin TDM comórbido. Futuros estudios podrían continuar explorando la existencia de efectos psicofarmacológicos asociados a L-glutamina para contribuir al tratamiento de la debilitante condición que supone el trastorno de ansiedad generalizada.

CAPÍTULO 6

OTRA INFORMACIÓN

6.1 Aprobación por el Comité de Ética

El presente estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”. La clave de registro asignada al estudio es PS18-00018 (ver Apéndice B).

6.2 Registro

Este estudio fue registrado en ClinicalTrials.gov, parte de la U.S. National Library of Medicine. El número de identificación asignado al estudio es NCT04274114 (U. S. National Library of Medicine, 2020).

6.3 Protocolo

El protocolo original de este ensayo clínico aleatorizado puede consultarse en el Apéndice A del presente documento o puede solicitarse vía correo electrónico con alguno de los dos investigadores principales:

- Dr. José Alfonso Ontiveros Sánchez De La Barquera:
ontiverosalf@gmail.com
- Dr. Luis Armando Centeno Gándara: luiscenteno@live.com.mx

6.4 Financiamiento

Este estudio fue financiado por el Instituto de Información e Investigación en Salud Mental A.C., presidido por el Dr. José Alfonso Ontiveros Sánchez De La Barquera.

BIBLIOGRAFÍA

- Albrecht, J., Sidoryk-Węgrzynowicz, M., Zielińska, M., & Aschner, M. (2010). Roles of glutamine in neurotransmission. *Neuron Glia Biology*, 6(4), 263-276. doi:10.1017/S1740925X11000093
- American Psychiatric Association. (1952). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Washington, D. C.: American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association. (1968). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (2nd ed.). Washington, D. C.: American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association. (1980). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (3rd ed.). Washington DC: American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (4th ed.). Washington DC: American Psychiatric Association.

- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (5th ed.). Arlington, VA: American Psychiatric Association.
- Bandelow, B., Reitt, M., Röver, C., Michaelis, S., Görlich, Y., & Wedekind, D. (2015). Efficacy of treatments for anxiety disorders: a meta-analysis. *International Clinical Psychopharmacology*, 30(4), 183-192. doi:10.1097/YIC.0000000000000078
- Baldwin, D. (2017). Generalized anxiety disorder in adults: Epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, course, assessment, and diagnosis. (R. Hermann, Ed.) Retrieved November 14, 2017, from UpToDate: <http://www.uptodate.com>
- Ballenger, J. C. (2001). Treatment of anxiety disorders to remission. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 62(Suppl 12), 5-9.
- Bech, L. (14 de November de 2019). Si estudias y entrenas, descubre lo que puede hacer por ti la glutamina. Recuperado el 8 de December de 2020, de ¡Hola! México: <https://mx.hola.com/estar-bien/20191114153406/glutamina-estudiar-entrenar-lb/>
- Beck, A. T., & Haigh, E. A. (2014). Advances in cognitive theory and therapy: the generic cognitive model. *Annual Review of Clinical Psychology*, 10, 1-24. doi:10.1146/annurev-clinpsy-032813-153734
- Beck, J. S. (2011). *Cognitive Behavior Therapy: Basics and Beyond* (2nd ed.). New York: Guilford.
- Berk, M., Ng, F., Dodd, S., Callaly, T., Campbell, S., Bernardo, M., & Trauer, T. (2008). The validity of the CGI severity and Improvement scales as measures

- of clinical effectiveness suitable for routine clinical use. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*, 14(6), 979-983. doi:10.1111/j.1365-2753.2007.00921.x
- Bobes, J. (1998). A Spanish validation study of the mini international neuropsychiatric interview. *13(S\$)*, 198S-199S. doi:10.1016/S0924-9338(99)80240-5
- Borza, L. (2017). Cognitive-behavioral therapy for generalized anxiety. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 19(2), 203-208. doi:10.31887/DCNS.2017.19.2/lborza
- Brenner, C. (1974). *An Elementary Textbook of Psychoanalysis* (Revised Edition ed.). New York: Anchor Books .
- Brown, T. A., Barlow, D. H., & Liebowitz, M. R. (1994). The Empirical Basis of Generalized Anxiety Disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 151(9), 1272-1280. doi:10.1176/ajp.151.9.1272
- Busner, J., & Targum, S. D. (2007). The Clinical Global Impressions Scale: Applying a Research Tool in Clinical Practice. *Psychiatry*, 4(7), 28-37.
- Buysse, D. J., Reynolds III, C. F., Monk, T. H., Berman, S. R., & Kupfer, D. J. (1988). The Pittsburgh sleep quality index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Research*, 28(2), 193-213. doi:10.1016/0165-1781(89)90047-4
- Bystritsky, A. (2016). *Pharmacotherapy for generalized anxiety disorder in adults*. (M. M. Stein, Ed.) Retrieved November 14, 2017, from UpToDate: <http://www.uptodate.com>
- Carpenter, J. K., Andrews, L. A., Witcraft, S. M., Powers, M. B., Smits, J. A., & Hofmann, S. G. (2018). Cognitive behavioral therapy for anxiety and related

- disorders: A meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Depression & Anxiety*, 35(6), 502-514. doi:10.1002/da.22728
- Casey, P., & Kelly, B. (2007). *Fish's Clinical Psychopathology* (3th ed.). London: RCPsych Publications.
- Craske, M., & Bystritsky, A. (2017). *Approach to treating generalized anxiety disorder in adults*. (M. B. Stein, Ed.) Retrieved November 14, 2017, from UpToDate: <http://www.uptodate.com>
- Crocq, M.-A. (2017). The history of generalized anxiety disorder as a diagnostic category. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 19(2), 107-115.
- Dallal, G. E. (2013, 3 29). Randomization Plans. Retrieved September 28, 2020, from Randomization.com: <http://randomization.com/>
- Davis, M., & Myers, K. M. (2002). The Role of Glutamate and Gamma-Aminobutyric Acid in Fear Extinction: Clinical Implications for Exposure Therapy. *Biological Psychiatry*, 52(10), 998-1007. doi:10.1016/s0006-3223(02)01507-x
- Dunlop, B. W., Gray, J., & Rapaport, M. H. (2017). Transdiagnostic Clinical Global Impression Scoring for Routine Clinical Settings. *Behavioral Sciences*, 7(3), 40. doi:10.3390/bs7030040
- Eguíluz-Uruchurtu, I., & Segarra-Echebarría, R. (2013). *Introducción a la Psicopatología: Una Visión Actualizada*. Madrid: Editorial Médica Panamericana.
- Ferreira-Garcia, R., Mochcovitch, M., Costa do Cabo, M., Nardi, A. E., & Freire, R. C. (2017). Predictors of Pharmacotherapy Response in Generalized Anxiety

Disorder: A Systematic Review. *Harvard Review of Psychiatry*, 25(2), 65-79.
doi:10.1097/HRP.0000000000000127

Friedman, L. M., Furberg, C. D., DeMets, D. L., Reboussin, D. M., & Granger, C. B. (2015). *Fundamentals of Clinical Trials* (5th ed.). Switzerland: Springer International Publishing. doi:10.1007/978-3-319-18539-2

García-Campayo, J., Zamorano, E., Ruiz, M. A., Pardo, A., Pérez-Páramo, M., López-Gómez, V., . . . Rejas, J. (2010). Cultural adaptation into Spanish of the generalized anxiety disorder-7 (GAD-7) scale as a screening tool. *Health and Quality of Life Outcomes*, 8, 8. doi:10.1186/1477-7525-8-8

Hamilton, M. (1959). The assessment of anxiety states by rating. *British Journal Of Medical Psychology*, 32(1), 50-55. doi:10.1111/j.2044-8341.1959.tb00467.x

Hopewell, S., Mike, C., Moher, D., Wager, E., Middleton, P., Altman, D. G., . . . CONSORT Group. (2008). CONSORT for reporting randomized controlled trials in journal and conference abstracts: explanation and elaboration. *PLoS Medicine*, 5(1), e20. doi:10.1371/journal.pmed.0050020

IBM. (2020). *IBM SPSS software*. Retrieved November 25, 2020, from IBM SPSS Statistics: <https://www.ibm.com/mx-es/analytics/spss-statistics-software>

Keller, M. B. (2002). The long-term clinical course of generalized anxiety disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 63(Suppl 8), 11-16.

Kessler, R. C., DuPont, R. L., Berglund, P., & Wittchen, H.-U. (1999). Impairment in Pure and Comorbid Generalized Anxiety Disorder and Major Depression at 12 Months in Two National Surveys. *The American Journal of Psychiatry*, 156(12), 1915-1923. doi:10.1176/ajp.156.12.1915

- Kraemer, H. C. (2016). Messages for Clinicians: Moderators and Mediators of Treatment Outcome in Randomized Clinical Trials. *The American Journal of Psychiatry*, 173(7), 672-679. doi:<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.15101333>
- Kroenke, K., Spitzer, R. L., Williams, J. B., Monahan, P. O., & Löwe, B. (2007). Anxiety disorders in primary care: prevalence, impairment, comorbidity, and detection. *Annals of Internal Medicine*, 146(5), 317-325. doi:10.7326/0003-4819-146-5-200703060-00004
- Lecrubier, Y., Sheehan, D. V., Weiller, E., Amorim, P., Bonora, I., Sheehan, K. H., . . . Dunbar, G. C. (1997). The Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI). A short diagnostic structured interview: reliability and validity according to the CIDI. *European Psychiatry*, 12(5), 224-231. doi:10.1016/S0924-9338(97)83296-8
- Lee, K. J., & Thompson, S. G. (2005). Clustering by health professional in individually randomised trials. *BMJ*, 330, 142-144. doi:10.1136/bmj.330.7483.142
- Leonard, B. E. (2003). *Fundamentals of Psychopharmacology* (3th ed.). Chichester: Wiley.
- Lexicomp Drug Interactions. (2018). Lexicomp Drug Interactions. Retrieved January 9, 2018, from UpToDate: http://www.uptodate.com/drug-interactions/?source=responsive_home#di-druglist
- Lingjaerde, O., Ahlfors, U. G., Bech, P., Dencker, S. J., & Elgen, K. (1987). The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. 76(Suppl 334), 1-100. doi:10.1111/j.1600-0447.1987.tb10566.x

- Lobo, A., Chamorro, L., Luque, A., Dal-Ré, R., Badia, X., & Baró, E. (2002). Validación de las versiones en español de la Montgomery-Asberg Depression Rating Scale y la Hamilton Anxiety Rating Scale para la evaluación de la depresión y de la ansiedad. *Medicina Clínica*, 118(13), 493-499. doi:10.1016/S0025-7753(02)72429-9
- Martin, E. I., Ressler, K. J., Binder, E., & Nemeroff, C. B. (2009). The Neurobiology of Anxiety Disorders: Brain Imaging, Genetics, and Psychoneuroendocrinology. *Psychiatric Clinics of North America*, 32(3), 549-575. doi:10.1016/j.psc.2009.05.004
- Martínez-González, M. A., Sánchez-Villegas, A., & Faulin, F. J. (2006). *Bioestadística amigable* (2nd ed.). España: Díaz de Santos.
- Montgomery, S. A., & Åsberg, M. (1979). A New Depression Scale Designed to be Sensitive to Change. *The British Journal of Psychiatry*, 134(4), 382-389. doi:10.1192/bjp.134.4.382
- NutritionReview.org. (2014, June 21). Controlling Stress and Anxiety Naturally. Retrieved 12 10, 2020, from Nutrition Review: <https://nutritionreview.org/2014/06/controlling-stress-and-anxiety-naturally/>
- Ontiveros-Sánchez De La Barquera, J. A. (2011). Efecto de la L-glutamina en pacientes con trastorno de ansiedad generalizada. *XXVI Congreso Nacional de Investigación en Medicina*. Monterrey. Retrieved November 14, 2020, from <http://www.medicina.uanl.mx/congreso/memorias2011/htm/1542/892.htm>
- Ontiveros Sánchez De La Barquera, J. A. (1998). Evaluación Psiquiátrica. Departamento de Psiquiatría del Hospital Universitario UANL. Monterrey, Nuevo León, México.

Ontiveros Sánchez De La Barquera, J. A. (2020, November 29). Personal communication. Monterrey, Nuevo León, México.

Pan, M. (2018, August 15). Got anxiety? This amino acid could help. Retrieved December 10, 2020, from Healthista: <https://www.healthista.com/got-anxiety-amino-acid-glutamine-could-help/>

Peru.com. (2015, August 18). Glutamina: La aliada para mejorar los niveles de estrés. Retrieved December 8, 2020, from Peru.com: <https://peru.com/deportes/deportes/glutamina-aliada-mejorar-niveles-estres-noticia-389536>

Prasad, K. (2013). *Fundamentals of Evidence-Based Medicine* (2nd ed.). New Delhi: Springer.

Real Academia Española. (2019a). *fobia*. Retrieved September 15, 2020, from Diccionario de la lengua española: <https://dle.rae.es/fobia?m=form>

Real Academia Española. (2019b). *pan-*. Retrieved September 15, 2020, from Real Academia Española: <https://dle.rae.es/pan-?m=form>

Reinhold, J. A., & Rickels, K. (2015). Pharmacological treatment for generalized anxiety disorder in adults: an update. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 16(11), 1669-1681. doi:10.1517/14656566.2015.1059424

Reinhold, J. A., Mandos, L. A., Rickels, K., & Lohoff, F. W. (2011). Pharmacological treatment of generalized anxiety disorder. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 12(16), 2457-2467. doi:10.1517/14656566.2011.618496

Rickels, K., Shiovit, T. M., Ramey, T. S., Weaver, J. J., Knapp, L. E., & Miceli, J. J. (2012). Adjunctive therapy with pregabalin in generalized anxiety disorder

- patients with partial response to SSRI or SNRI treatment. *International Clinical Psychopharmacology*, 27(3), 142-150.
doi:10.1097/YIC.0b013e328350b133
- Rickels, K., Zaninelli, R., McCafferty, J., Bellew, K., Iyengar, M., & Sheehan, D. (2003). Paroxetine treatment of generalized anxiety disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *The American Journal of Psychiatry*, 160(4), 749-756. doi:10.1176/appi.ajp.160.4.749
- Roth, E. (2008). Nonnutritive effects of glutamine. *The Journal of Nutrition*, 138(10), 2025S-2031S. doi:10.1093/jn/138.10.2025S
- Royuela-Rico, A., & Macías-Fernández, J. A. (1996). Calidad de sueño en pacientes ansiosos y depresivos. *Psiquiatría Biológica*, 4(6), 225-230.
- Schulz, K. F., Altman, D. G., Moher, D., & CONSORT Group. (2010). CONSORT 2010 Statement: Updated Guidelines for Reporting Parallel Group Randomised Trials. *PLoS Med*, 7(3), e1000251. doi:10.1371/journal.pmed.1000251
- Sheehan, D. V., Lecrubier, Y., Sheehan, K. H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., . . . Dunbar, G. C. (1998). The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 59(Suppl 20), 22-33.
- Sheehan, D. V., Lecrubier, Y., Sheehan, K. H., Janavs, J., Weiller, E., Keskiner, A., . . . Dunbar, G. C. (1997). The validity of the Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) according to the SCID-P and its reliability. *European Psychiatry*, 12(5), 232-241. doi:10.1016/S0924-9338(97)83297-X

- Slee, A., Nazareth, I., Bondaronek, P., Liu, Y., Cheng, Z., & Freemantle, N. (2019). Pharmacological treatments for generalised anxiety disorder: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet*, 393(10173), 768-777. doi:10.1016/S0140-6736(18)31793-8
- Spitzer, R. L., Kroenke, K., Williams, J. B., & Löwe, B. (2006). A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7. *Archives of Internal Medicine*, 166(10), 1092-1097. doi:10.1001/archinte.166.10.1092
- Stefan, S., Cristea, I. A., Tatar, A. S., & David, D. (2019). Cognitive-behavioral therapy (CBT) for generalized anxiety disorder: Contrasting various CBT approaches in a randomized clinical trial. *The Journal of Clinical Psychology*, 75(7), 1188-1202. doi:10.1002/jclp.22779
- Stein, M. B. (2009). Neurobiology of generalized anxiety disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 70(Suppl 2), 15-19. doi:10.4088/jcp.s.7002.03
- Stein, M. B., & Sareen, J. (2015). Generalized anxiety disorder. *The New England Journal of Medicine*, 373(21), 2059-2068. doi:10.1056/NEJMcp1502514
- Strong Body. (2018, October 18). Beneficios de Consumir Glutamina. Retrieved December 8, 2020, from Strong Body: <https://strongbody.com.mx/articulos/Beneficios-de-consumir-glutamina>
- Tomen, D. (2016). L-Glutamine. Retrieved December 10, 2020, from NootropicsExpert: <https://nootropicsexpert.com/l-glutamine/#lglutamine-to-the-rescue>
- Tomko, R. L., McClure, E. A., Squeglia, L. M., Padovano, H. T., McRae-Clark, A. L., Baker, N. L., . . . Gray, K. M. (2019). Methods to reduce the incidence of false

negative trial results in substance use treatment research. *Current Opinion in Psychology*, 30, 35-41. doi:10.1016/j.copsyc.2019.01.009

U. S. National Library of Medicine. (2020, February 18). *Treatment of Adults With Generalized Anxiety Disorder Using Glutamine*. Retrieved November 28, 2020, from ClinicalTrials.gov: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04274114?cond=generalized+anxiety+disorder&draw=2&rank=9>

Van Spall, H. G., Toren, A., Kiss, A., & Fowler, R. A. (2007). Eligibility criteria of randomized controlled trials published in high-impact general medical journals: a systematic sampling review. *JAMA*, 297(11), 1233-1240. doi:10.1001/jama.297.11.1233

Walls, A. B., Waagepetersen, H. S., Bak, L. K., Schousboe, A., & Sonnewald, U. (2015). The glutamine-glutamate/GABA cycle: function, regional differences in glutamate and GABA production and effects of interference with GABA metabolism. *Neurochemical Research*, 40(2), 402-409. doi:10.1007/s11064-014-1473-1

Walsh, B. T., Seidman, S. N., Sysko, R., & Gould, M. (2002). Placebo response in studies of major depression: variable, substantial, and growing. *JAMA*, 287(14), 1840-1847. doi:10.1001/jama.287.14.1840

Wang, L., Maher, T. J., & Wurtman, R. J. (2007). Oral L-glutamine increases GABA levels in striatal tissue and extracellular fluid. *The FASEB Journal*, 21(4). doi:10.1096/fj.06-7495com

wikimusculos.com. (2018, October 25). La Glutamina: ¿Qué es y para que sirve? Retrieved 12 8, 2020, from wikimusculos.com:

<https://wikimusculos.com.uy/blog/la-glutamina-que-es-y-para-que-sirve-33#:~:text=La%20glutamina%20calma%20la%20ansiedad,de%20alerta%20y%20la%20concentraci%C3%B3n.>

Wolsko, P. M., Solondz, D. K., Phillips, R. S., Schachter, S. C., & Eisenberg, D. M. (2005). Lack of herbal supplement characterization in published randomized controlled trials. *The American Journal of Medicine*, 118(10), 1087-1093. doi:10.1016/j.amjmed.2005.01.076

APÉNDICES

APÉNDICE A

PROTOCOLO ORIGINAL EN EXTENSO

A. TÍTULO DEL PROYECTO O PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN.

Eficacia de L-glutamina para el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada: un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado contra placebo.

B. MARCO TEÓRICO.

1. Conceptos y definiciones sobre ansiedad y trastorno de ansiedad generalizada.

1.1 Ansiedad.

La ansiedad es un fenómeno mental afectivo disfórico que puede definirse en términos simples como miedo o intolerancia a la incertidumbre (Fish, 2007); es el componente psicológico de una emoción (Eguíluz, 2013). La emoción de la cual surge la ansiedad suele presentar un componente somático: la angustia (Eguíluz, 2013).

La ansiedad puede clasificarse en dos categorías: la ansiedad-estado y la ansiedad-rasgo. La ansiedad-estado es un fenómeno afectivo que se presenta, en un momento dado, en la psique de la persona ante un estímulo emocionalmente competente. La ansiedad-rasgo -también llamada ansiedad libre o ansiedad flotante- es la tendencia excesiva de la psique de una persona -se puede considerar propiedad de la personalidad- a presentar estados de ansiedad (Eguíluz, 2013).

1.2 Síndrome de humor ansioso.

Las propiedades psíquicas clínicas del paciente con síndrome de humor ansioso lo suelen mostrar excitado, aprehensivo, a la expectativa, inseguro, con la percepción de que algo malo va a pasar, miedo a morir, miedo a enloquecer, en casos severos temor sin contenido, despersonalización o desrealización (Eguíluz, 2013) y demandante de atención. Las propiedades somáticas del síndrome de humor ansioso incluyen percepción de nudo en la garganta, dispepsia, palpitaciones, opresión torácica supraesternal, disnea, debilidad en piernas y síntomas vegetativos: xerostomía, temblor, diaforesis, taquicardia, polaquiuria, defecación involuntaria; en casos extremos pueden presentarse ataques de pánico (Eguíluz, 2013).

Este síndrome de humor ansioso contiene a todos los trastornos de ansiedad definidos explicativamente por el DSM-5.

1.3 Trastorno de ansiedad generalizada (GAD).

El trastorno de ansiedad generalizada tiene como propiedad esencial la preocupación excesiva y persistente, que afecta a todo o casi todo el contenido de la psique del individuo, y es difícil de controlar por quien la padece (DSM-5). Esta característica de omnipresencia en los contenidos de la mente diferencia al GAD de los otros trastornos de ansiedad como, por ejemplo, las fobias, en las cuales la ansiedad está dirigida a unos pocos contenidos de la psique del paciente.

2. Epidemiología del GAD.

2.1 Frecuencia.

El GAD es una enfermedad prevalente en la población general. En EE. UU., los estudios epidemiológicos han encontrado una prevalencia a través de toda la vida de 5.1 a 11.9 por ciento. En Europa, la prevalencia encontrada por algunos estudios a través de los 12 meses anteriores fue de 1.7 a 3.4 por ciento, y la prevalencia a través de toda la vida entre 4.3 a 5.9 por ciento (Baldwin, 2017).

El GAD es muy prevalente en la atención médica de primer nivel. En un estudio realizado en cuatro países nórdicos en el primer nivel de atención, la prevalencia de GAD se encontró en 4.1 a 6 por ciento de los hombres y en 3.7 a 7.1 por ciento de las mujeres (Baldwin, 2017). En otro estudio en población estadounidense, la prevalencia de GAD en primer nivel de atención fue de 7 a 8 por ciento de los pacientes (Kroenke, 2007).

2.2 Frecuencia diferencial con base en el sexo.

El trastorno es aproximadamente dos veces más frecuente en mujeres que en hombre (Baldwin, 2017; Stein, 2015).

2.3 Edad de inicio.

La edad de inicio es muy variable. Algunos casos se presentan en la niñez, la mayoría en la adultez temprana, y otros inician en la adultez tardía (Stein, 2015). Sin embargo, algunos estudios sugieren que el GAD tiene, en promedio, la edad de presentación más tardía de todos los trastornos de ansiedad (Reinhold, 2015).

2.4 Factores de riesgo.

Existen factores de riesgo bien estudiados para el desarrollo de GAD. Estos factores incluyen sexo mujer, estado socioeconómico bajo, exposición a adversidad en la niñez y exposición a castigos físicos durante el desarrollo (Stein, 2015).

2.5 Comorbilidad.

El GAD presenta una alta comorbilidad con otros trastornos mentales. En un estudio con una muestra nacional representativa de EE. UU., se encontró que el 66 por ciento de los pacientes con diagnóstico de GAD tenían cuando menos un trastorno psiquiátrico comórbido (Baldwin, 2017). Otros estudios han encontrado proporciones de comorbilidad incluso más altas, alcanzando el 90 por ciento de los pacientes una coexistencia con cuando menos otro trastorno psiquiátrico (Reinhold, 2015).

El trastorno comórbido más frecuente es el trastorno depresivo mayor, con una frecuencia relativa de 61 por ciento (Reinhold, 2015). Otros trastornos comórbidos comunes incluyen fobia social -34.4 por ciento-, fobia específica -35.1 por ciento- y trastorno de pánico -23.5 por ciento- (Baldwin, 2017).

3. Factores biológicos en la patogénesis del GAD.

3.1 Factores genéticos.

Al parecer, algunos factores genéticos predisponen a las personas a desarrollar GAD. Por ejemplo, el GAD comparte una heredabilidad común con el trastorno depresivo mayor (MDD) y con el neuroticismo, un rasgo de la personalidad. También el genotipo SS -corto/corto- de la región polimórfica unida al gen del transportador de serotonina ha sido encontrado con más frecuencia en pacientes con GAD (Baldwin, 2017).

3.1.1 Estudios de heredabilidad.

Los estudios de gemelos han aportado evidencia de un riesgo genético moderado del trastorno de ansiedad generalizada, con una heredabilidad estimada entre 15 a 20 % (Stein, 2009; Stein, 2015).

Un estudio de más de 8 000 gemelos reportó una correlación de 0.8 entre GAD y neuroticismo. De esto se puede inferir que sean cuales sean los genes involucrados en la expresión del rasgo neuroticismo, algunos de estos genes también están involucrados en la expresión del GAD (Stein, 2009).

Otro estudio de más de 37 000 gemelos encontró una correlación genética entre MDD y GAD de 1.0 - correlación perfecta- en mujeres y de 0.74 en hombres. La inferencia aquí podría ser que los mismos o, casi los mismos, genes relacionados con la expresión del MDD están relacionados con la expresión del GAD (Stein, 2009).

Finalmente, un estudio de 3 900 pares de gemelos no encontró ningún factor ambiental que influyera tanto al GAD como al neuroticismo. Sin embargo, hasta un tercio de las influencias genéticas del GAD fueron compartidas con el neuroticismo (Stein, 2009).

3.1.2 Estudios de asociación y ligamiento.

No existen estudios de asociación o ligamiento en poblaciones de personas con GAD. Sin embargo, sí existen estos tipos de estudios respecto al rasgo neuroticismo. Debido a que la genética del neuroticismo y del GAD están estrechamente relacionadas, entonces una buena estrategia de inferir la genética del GAD es a través de los hallazgos de los estudios genéticos del rasgo neuroticismo (Stein, 2009).

Un análisis de asociación de genoma completo de más de 10 000 individuos encontró que la región del cromosoma 8, 18q117 cM, superó el umbral estadístico de ligamiento sugestivo (Stein, 2009). Por lo que esta región podría estar relacionada con el rasgo neuroticismo.

Un estudio encontró que los polimorfismos en el gen GAD -GAD1 y GAD2- pueden influir en pequeña proporción a las diferencias individuales respecto al neuroticismo. El gen GAD codifica para la proteína enzimática descarboxilasa de ácido glutámico, y esta enzima forma parte de la vía metabólica del ácido gamma aminobutírico -GABA- (Stein, 2009; Baldwin, 2017).

3.2 Neurotransmisores.

Las investigaciones acerca de los neurotransmisores involucrados en la patogénesis del GAD incluyen el estudio de noradrenalina, 5-hidroxitriptamina -5-HT, serotonina- y del ácido gammaaminobutírico -GABA- (Baldwin, 2017).

Además, las propiedades ansiolíticas y antidepresivas de ciertos psicofármacos que actúan principalmente en los sistemas monoaminérgicos pudieran aportar evidencia de la implicación de la serotonina y la noradrenalina en los trastornos de ansiedad y del ánimo (Martin, 2010).

3.2.1 Noradrenalina.

Algunos estudios han encontrado que los niveles de los ácidos 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol y vanilmandélico, ambos metabolitos de la noradrenalina, se encuentran disminuidos en personas con GAD. Además, la respuesta de la hormona de crecimiento al reto con clonidina, un agonista selectivo de los receptores alfa-2, se ha encontrado despuntada, lo cual podría sugerir una disminución en la sensibilidad o de los receptores alfa-2 adrenérgicos, de ubicación postsináptica (Baldwin, 2017).

3.2.2 Serotonina.

Todos o casi todos los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina han mostrado eficacia en el tratamiento del GAD. Por tanto, podría inferirse con cierta seguridad que el sistema serotoninérgico está implicado en la patogenia del GAD (Martin, 2010).

Además, en un estudio se demostró que niveles elevados en orina del ácido 5-hidroxiindolacético, metabolito principal de la serotonina, están asociados a más síntomas de ansiedad somáticos (Baldwin, 2017).

El reto con mCPP, un agonista de los receptores 5-HT_{2C}/5-HT₃, causa ansiedad e ira en las personas con GAD. Lo anterior apoya pruebas adicionales del papel del circuito serotoninérgico en este trastorno (Martin, 2010).

3.2.3 Ácido gamma aminobutírico (GABA).

La hiperactividad observada en el sistema límbico en personas con GAD podría resultar de una neurotransmisión inhibitoria disminuida o, de un aumento de la neurotransmisión excitatoria o, de una combinación de los dos fenómenos anteriores. Apoyando al primer fenómeno, se ha observado que las personas que padecen GAD presentan una regulación a la baja de los receptores GABA_A (Martin, 2010).

Se ha planteado la hipótesis que esta regulación a la baja de los receptores GABA_A en las personas con GAD pudiera ser un factor en la etiología del trastorno. En congruencia con esto se encuentra el hallazgo de que los síntomas del GAD -preocupación excesiva, hipervigilancia y agitación psicomotriz- pueden tratarse efectivamente al administrar agentes agonistas de los receptores GABA_A, como benzodiacepinas y barbitúricos (Martin, 2010).

Además, en condiciones normales, las plaquetas y los linfocitos poseen en su superficie sitios de unión a benzodiacepinas y, en personas con GAD, estos sitios de unión se encuentran disminuidos en densidad. Después del tratamiento con diacepam, estos sitios incrementan su densidad (Baldwin, 2017), aportando evidencia adicional del papel de los receptores gabaérgicos en la patología del GAD.

4. Diagnóstico del GAD.

El diagnóstico del GAD se realiza con base en los criterios diagnósticos del DSM-5. La escala de siete ítems del trastorno de ansiedad generalizada -GAD-7- puede ser usada para cribado (Baldwin, 2017). Sin embargo, el diagnóstico definitivo debe ser realizado por el clínico a través de una cuidadosa semiología psiquiátrica y evaluación de la historia natural.

Para el diagnóstico con base en el DSM-5, es necesario que exista ansiedad o preocupación excesiva -anticipación aprensiva- cuyo contenido es muy amplio y que ha estado presente la mayor parte de los días de cuando menos los últimos seis meses. Además, está preocupación es difícil de controlar para la persona que la padece. Adicionalmente, la ansiedad o preocupación se asocian a tres -o más- de los siguientes síntomas: inquietud o sensación de estar nervioso; fatigabilidad; dificultad para concentrarse o quedarse con la mente en blanco; irritabilidad; tensión muscular y; dificultad para quedarse o mantenerse dormido o, sueño no reparador -cuando menos algunos de los anteriores síntomas asociados han estado presentes la mayoría de los días de cuando menos los últimos seis meses-. Por último, el cuadro anterior causa malestar clínicamente significativo o una alteración en la funcionalidad del individuo, no se explica por los efectos fisiológicos de alguna sustancia o condición médica y, no se explica mejor por otro trastorno mental (DSM-5).

5. Tratamiento del GAD.

El tratamiento de todos los trastornos de ansiedad, incluyendo al GAD, debe tener como objetivo la remisión. La remisión del GAD puede definirse explicativamente como un puntaje en la escala HAM-A menor o igual a 7, un puntaje en la Escala de Discapacidad de Sheehan menor o igual a 1 -levemente discapacitado- y, un puntaje en la escala HAM-D menor o igual a 7 (Ballenger, 2001).

Existen ensayos clínicos controlados y aleatorizados que aportan fuerte evidencia de la eficacia de ciertos tratamientos psicofarmacológicos, psicoterapéuticos o la combinación de ambos, para el trastorno de ansiedad generalizada (Stein, 2015); de éstos, los fármacos serotoninérgicos y la terapia cognitiva-conductual son los tratamientos más estudiados (Craske, 2016).

Los psicofármacos que ha demostrado eficacia para el tratamiento del GAD en ensayos clínicos son los siguientes: sertralina, paroxetina, citalopram, escitalopram, venlafaxina XR, duloxetina, diacepam, clonacepam, loracepam, alprazolam, imipramina, buspirona, pregabalina y quetiapina (Stein, 2015).

5.1 Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (SSRIs).

Los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina que han demostrado eficacia para el tratamiento del GAD en ensayos clínicos son, con límite en mis conocimientos: sertralina, paroxetina, citalopram y escitalopram. Además, ensayos no controlados y la experiencia clínica sugieren que fluoxetina y fluvoxamina también pueden ser eficaces para el tratamiento del GAD (Bystritsky, 2016). Los efectos adversos más comunes de los SSRIs incluyen náusea, somnolencia, insomnio, nerviosismo, diarrea y disfunción sexual (Stein, 2015).

Todos los fármacos que inhiben la recaptura de serotonina -tanto SSRIs como SNRIs- tienen aproximadamente la misma efectividad, es decir que la proporción de respuesta a cada uno de ellos es entre 60 a 70 por ciento. El número necesario de personas con GAD a tratar con SSRIs para que una de ellas alcance una respuesta clínicamente significativa es de 5 (Bystritsky, 2016). De la misma manera, el tiempo necesario para el inicio de acción clínicamente significativo es similar para cada uno de ellos, y aunque muy variable, se encuentra alrededor de las 4 semanas (Craske, 2016).

La dosis inicial de sertralina en pacientes con GAD es de 25 mg/día. La dosis objetivo va de 100 a 200 mg/día (Stein, 2015). Sertralina posee un riesgo mayor de insomnio y agitación que otros SSRIs y, además, se asocia con más frecuencia a diarrea y otros efectos adversos gastrointestinales (Bystritsky, 2016).

La dosis inicial de paroxetina en pacientes con GAD es 10 mg/día. La dosis objetivo va de 20 a 60 mg/día (Stein, 2015). Paroxetina es ligeramente sedante, tiene cierta acción anticolinérgica, posee un riesgo menor de insomnio y agitación que otros SSRIs y, además, se asocia a síntomas de abstinencia si no se retira gradualmente (Bystritsky, 2016).

La dosis inicial de citalopram en pacientes con GAD es de 10 mg/día. La dosis objetivo va de 20 a 40 mg/día y nunca debe ser mayor a 40 mg/día debido al riesgo de prolongación del intervalo QT (Stein, 2015). Citalopram posee un riesgo menor de insomnio y agitación que otros SSRIs y, está asociado a pocas interacciones farmacológicas (Bystritsky, 2016).

La dosis inicial de escitalopram en pacientes con GAD es 5 mg/día. La dosis objetivo va de 10 a 20 mg/día (Stein, 2015). Escitalopram posee un riesgo menor de insomnio y agitación que otros SSRIs y, está asociado a pocas interacciones farmacológicas (Bystritsky, 2016).

5.2 Inhibidores de la recaptura de noradrenalina y serotonina (SNRIs).

Los inhibidores de la recaptura de noradrenalina y serotonina que han demostrado eficacia para el tratamiento del GAD en ensayos clínicos son: venlafaxina XR y duloxetina. La eficacia y tolerabilidad de los SNRIs es comparable a los SSRIs y sigue reglas similares a su uso para el tratamiento del trastorno depresivo mayor (Bystritsky, 2016). Los efectos adversos más comunes de los SSRIs incluyen náusea, somnolencia, insomnio, mareo, disfunción sexual e hipertensión (Stein, 2015).

La dosis inicial de venlafaxina XR en pacientes con GAD es 37.5 mg/día. La dosis objetivo va de 75 a 225 mg/día (Stein, 2015). Venlafaxina XR posee un riesgo mayor de insomnio y agitación que algunos SSRIs, se asocia a un incremento de presión arterial -principalmente diastólica- y frecuencia cardíaca que es directamente proporcional a la dosis, presenta pocas interacciones farmacológicas, puede causar síntomas de abstinencia si no se retira gradualmente; por otro lado, es útil en condiciones álgicas comórbidas (Bystritsky, 2016).

La dosis inicial de duloxetina en pacientes con GAD es 30 mg/día. La dosis objetivo va de 60 a 120 mg/día (Stein, 2015). Duloxetina posee un riesgo mayor de insomnio y agitación que algunos SSRIs y, puede causar síntomas de abstinencia si no se retira gradualmente; también, es útil en condiciones álgicas comórbidas (Bystritsky, 2016).

5.3 Buspirona.

Buspirona ha mostrado, en ensayos clínicos, una eficacia similar a las benzodiacepinas para reducir los síntomas ansiosos en personas con GAD. Se cree que su mecanismo de acción es el bloqueo de los autorreceptores 5-HT_{1A}. Su inicio de acción es de aproximadamente 4 semanas, mayor que el inicio de acción de las benzodiacepinas y similar al de los antidepresivos. Puede ser usada como monoterapia o como terapia de aumentación (Bystritsky, 2016).

La dosis inicial de buspirona en pacientes con GAD es de 10 a 20 mg/día. La dosis objetivo va de 20 a 60 mg/día. Sus efectos adversos más frecuentes incluyen mareo, diaforesis, náusea e insomnio (Stein, 2015). En general, buspirona es una opción para adjunta a antidepresivos con respuesta parcial; posee una eficacia modesta; carece de fenómenos de tolerancia, dependencia o abstinencia y; es ineficaz para el GAD comórbido con trastorno depresivo mayor (Bystritsky, 2016).

5.4 Pregabalina.

Pregabalina ha mostrado eficacia en ensayos clínicos tanto en monoterapia como adyuvante a antidepresivos para el tratamiento del GAD (Reinhold, 2015) (Bystritsky, 2016). No sé conoce el mecanismo de acción de pregabalina en el GAD; sin embargo, inhibe las corrientes de Ca²⁺ al unirse a la subunidad $\alpha 2\delta$ -1 del canal de calcio activado por voltaje e inhibirlo (Bystritsky, 2016).

La dosis inicial de pregabalina en pacientes con GAD es de 150 mg/día. La dosis objetivo va de 150 a 300 mg/día. La dosis diaria se administra dos o tres veces al día. Sus efectos adversos más frecuentes incluyen somnolencia y mareo (Stein, 2015). El inicio de acción de pregabalina es unos pocos días. Es posible que se presente tolerancia, dependencia y síntomas de abstinencia; sin embargo, el riesgo es menor que con benzodiacepinas. (Bystritsky, 2016).

5.5 Benzodiacepinas.

5.5.1 Generalidades de su uso.

Ensayos clínicos han aportado evidencia sobre la efectividad de las benzodiacepinas en el tratamiento del GAD. Sin embargo, debido al riesgo de tolerancia y dependencia, la benzodiacepinas deben usarse con precaución en en personas con historia de trastorno por uso de sustancias (Bystritsky, 2016). Es oportuno aclarar que la superioridad respecto a eficacia y tolerancia de los antidepresivos sobre las benzodiacepinas para el tratamiento del GAD no ha sido sólidamente determinada en ensayos clínicos (Reinhold, 2015).

Aún cuando pueden usarse para manejo agudo, de mantenimiento o largo plazo, su uso más frecuente es para controlar la agitación e insomnio que pueden producir los SSRI y SNRI al inicio del tratamiento. A pesar de esto, las personas con GAD crónico y sin historia de trastorno por uso de sustancias pueden ser buenos candidatos para recibir benzodiacepinas a largo plazo. Las personas dentro de esta población de pacientes que desarrollen rápidamente tolerancia, aumenten su dosis en contra del consejo médico o, muestren síntomas de abstinencia entre cada dosis de la respectiva benzodiacepina administrada, perderán su propiedad de candidatos para recibir benzodiacepinas a largo plazo y se les deberá retirar gradualmente el fármaco (Bystritsky, 2016).

5.5.2 Mecanismo de acción.

Las benzodiacepinas son agonistas del receptor GABA_A. Se unen a este receptor en un sitio diferente al sitio en el que se une el ligando endógeno, el GABA. Al unirse al receptor GABA_A facilitan su apertura regulada por la unión del ligando GABA (Bystritsky, 2016). Por lo tanto, facilitan la entrada de Cl⁻ a la neurona, hiperpolarizándola.

5.5.3 Efectos adversos.

Los efectos adversos de las benzodiacepinas incluyen alteración del desempeño psicomotor, amnesia, síntomas de dependencia o tolerancia después del tratamiento de largo plazo y, ansiedad de rebote después del tratamiento de corto plazo (Bystritsky, 2016).

5.5.4 Administración.

La dosis inicial de diazepam en pacientes con GAD es de 2.5 a 5 mg/día. La dosis objetivo va de 10 a 40 mg/día (Stein, 2015).

La dosis inicial de clonazepam en pacientes con GAD es de 0.25 a 0.5 mg/día. La dosis objetivo va de 1 a 2 mg/día (Stein, 2015).

La dosis inicial de lorazepam en pacientes con GAD es de 0.5 a 1 mg/día. La dosis objetivo va de 1 a 4 mg/día (Stein, 2015).

La dosis inicial de alprazolam en pacientes con GAD es de 1 a 2 mg/día. La dosis objetivo va de 2 a 6 mg/día (Stein, 2015).

5.6 Otros antidepresivos.

Imipramina, un antidepresivo tricíclico, ha mostrado eficacia en ensayos clínicos para el tratamiento de los síntomas del GAD (Bystritsky, 2016). Sin embargo, su uso es limitado debido a los efectos adversos asociados a él.

La dosis inicial de imipramina en pacientes con GAD es de 10 mg/día. La dosis objetivo va de 50 a 200 mg/día. Los efectos adversos más comunes secundarios al uso de imipramina incluyen ortostatismo, arritmias cardíacas y aumento de peso. Además, en sobredosis este fármaco es potencialmente letal (Stein, 2015). Imipramina puede ser pobremente tolerado en comparación con los antidepresivos SSRI y SNRI debido, en buen grado, a los efectos adversos anticolinérgicos (Bystritsky, 2016).

5.7 Antipsicóticos.

Algunos ensayos clínicos han aportado evidencia a favor del uso de antipsicóticos atípicos como monoterapia o terapia adyuvante para el tratamiento del GAD (Bystritsky, 2016). Quetiapina de liberación extendida ha sido el antipsicótico más estudiado, tanto en monoterapia como en terapia adyuvante, para el tratamiento del GAD (Reinhold, 2015). Sin embargo, la eficacia de los antipsicóticos atípicos para el tratamiento del GAD no ha sido consistentemente establecida y, sumado el riesgo de efectos adversos metabólicos secundarios a su administración, su uso se ha visto limitado (Reinhold, 2015).

Los efectos adversos más asociados a los antipsicóticos atípicos incluyen sedación, síntomas extrapiramidales, aumento de peso, elevación de las concentraciones séricas de glucosa o lípidos y, discinesia tardía (Bystritsky, 2016).

6. Pronóstico del GAD.

El GAD es, por definición, un trastorno crónico (Stein, 2015). La mayoría de los pacientes buscan atención médica varios años después del inicio del trastorno – en promedio, 6 años y 9 meses después- (Reinhold, 2016). Los síntomas ansiosos subsindrómicos son comunes antes de los 20 años de edad (Baldwin, 2017).

El GAD se asocia a una importante alteración funcional -similar a la disfunción asociada al MDD-, pobre salud cardiovascular en general, enfermedad arterial coronaria y aumento del riesgo de mortalidad cardiovascular (Baldwin, 2017).

En estudios prospectivos, durante los primeros 5 años después de la aparición del trastorno, el GAD tiene un curso crónico cuyas características incluyen una proporción baja de remisión y proporciones intermedias de recurrencia después de la remisión. Además, en estudios retrospectivos, se ha encontrado que este patrón crónico puede durar hasta 20 años (Keller, 2002).

El curso y desenlace del trastorno pudiera estar influenciado por factores como eventos cotidianos estresantes, afecto negativo o sensibilidad a la ansiedad, género, síntomas subsindrómicos y, trastornos comórbidos (Keller, 2002).

Los factores asociados a una peor respuesta al tratamiento farmacológico incluyen tiempo de duración desde el inicio de los síntomas hasta el inicio del primer tratamiento dirigido a ellos; presencia de inquietud –“restlessness”-, fatigabilidad, irritabilidad o, tensión muscular; historia de trastorno de pánico o abuso de sustancias y; rasgo de la personalidad neuroticismo (Ferreira-Garcia, 2017).

7. Áreas de incertidumbre del GAD.

La terapia cognitiva-conductual y los fármacos SSRI o SNRI reducen los síntomas del GAD hasta el 50 % de los casos. Sin embargo, el día de hoy es incierto cuál es el mejor manejo para tratar a los pacientes que no respondieron o, respondieron parcialmente, a estas terapias (Stein, 2015).

También existe una escasez de información respecto a ensayos clínicos aleatorizados que evalúen los efectos de la combinación de las terapias actualmente disponibles (Stein, 2015).

8. Glutamina.

8.1 Concepto y definición.

Glutamina es el aminoácido libre más abundante del cuerpo humano (Roth, 2008). La glutamina es ubicua en los tejidos de todos los mamíferos; por lo tanto, se encuentra presente en el CNS. En los tejidos es tanto sustrato como producto de múltiples vías metabólicas; estas vías metabólicas son muy similares tanto en tejidos periféricos como en el CNS (Albrecht, 2011).

Las propiedades específicas del metabolismo de glutamina en el CNS que le permiten la dirección de sus productos aminoácidos hacia sus respectivas reservas metabólicas y de neurotransmisores son la formación de un ciclo glutamina-glutamato/GABA y la compartimentalización de las reacciones bioquímicas del ciclo dentro de los astrocitos o las neuronas (Albrecht, 2011).

8.2 Fisiología.

Su principal función en el cerebro es como metabolito precursor de los aminoácidos neurotransmisores. Los aminoácidos excitadores sintetizados a partir de glutamina son glutamato -Glu- y aspartato -Asp-. El aminoácido inhibitorio sintetizado a partir de glutamina es el ácido gamma-aminobutírico -GABA- (Albrecht, 2011).

En el cerebro forma parte del ciclo glutamina-glutamato/GABA. Dentro de este ciclo, el glutamato liberado por las neuronas presinápticas hacia la hendidura sináptica es recapturado por los astrocitos cercanos a través de un transporte dependiente de Na^+ ; debido a que el glutamato no es recapturado por las neuronas glutamatérgicas se produce un déficit del neurotransmisor dentro de ellas que debe ser compensado para mantener la homeostasis. Dentro de los astrocitos el glutamato es metabolizado a glutamina a través de la enzima glutamina sintetasa, una enzima expresada en el sistema nervioso central (CNS) exclusivamente dentro de los astrocitos (Walls, 2014). La glutamina recién sintetizada puede ser transferida desde los astrocitos hasta las neuronas para ser hidrolizada por la glutaminasa activada por fosfato para producir glutamato; recuperándose así las reservas de glutamato. Dentro de las neuronas una parte del glutamato sintetizado a partir de glutamina puede ser descarboxilado a GABA (Albrecht, 2011). Sin embargo, el neurotransmisor GABA es eliminado de la hendidura sináptica principalmente por transportadores en las neuronas GABAérgicas presinápticas y, en menor medida, por transportadores en la superficie de los astrocitos; así, del déficit de GABA en las neuronas GABAérgicas después de su liberación en menor que el producido en el caso del glutamato. En congruencia con esto, se transfiere considerablemente más glutamina desde los astrocitos a las neuronas glutamatérgicas que a las GABAérgicas; sin embargo, la glutamina sí posee un papel importante en las neuronas GABAérgicas (Walls, 2014).

8.3 Hipótesis sobre su mecanismo de acción en el tratamiento del GAD.

En caso de que L-glutamina posea un efecto farmacológico sobre el GAD, es posible que su mecanismo de acción sea el incremento de las concentraciones de GABA en el cerebro. En un estudio realizado en ratas se encontró que la administración oral de L-glutamina aumenta la concentración de GABA tanto en cuerpo estriado como en líquido cefalorraquídeo (Wang, 2007); de esta forma la administración oral de L-glutamina podría facilitar la transmisión GABAérgica. Como ha sido expuesto anteriormente, las benzodiazepinas -agonistas del receptor GABA_A - facilitan la transmisión GABAérgica y, son eficaces en el tratamiento del GAD. Por tanto, la L-glutamina podría ser eficaz para el tratamiento del GAD a través de un mecanismo de acción relacionado.

8.4 Administración.

La glutamina puede administrarse en condiciones clínicas como un suplemento oral, parenteral o, enteral; ya sea como aminoácido simple o en dipéptidos. Debido a su alta tasa de intercambio metabólico pueden administrarse dosis de hasta 30 g/día sin asociarse a efectos adversos significativos (Roth, 2008).

8.5 Efectos adversos.

No se han reportado efectos adversos significativos asociados a glutamina. La administración de glutamina se ha estudiado en las siguientes condiciones clínicas sin que se asociara a efectos adversos: voluntarios sanos, cáncer de mama, cáncer metastásico, cáncer colorrectal, politraumatismo, traumatismo craneal, críticamente enfermos y postquirúrgico (Roth, 2008).

8.6 Interacciones farmacológicas.

El 9 de enero del 2018 se realizó una búsqueda en la herramienta Interacciones Farmacológicas Lexicomp^R, accedida a través de UpToDate^R, de interacciones farmacológicas entre glutamina y los fármacos que serán permitidos en este estudio -sertralina, paroxetina, citalopram, escitalopram, venlafaxina XR, duloxetina y algunas benzodiazepinas-. No se obtuvo ninguna interacción farmacológica de riesgo nivel A o mayor (Lexicomp^R Drug Interactions, 2018).

C. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA.

El GAD debe tratarse hasta la remisión (Ballenger, 2001). Sin embargo, una proporción considerable de pacientes con GAD no logran responder -aproximadamente 30 por ciento- o alcanzar la remisión -entre 70 y 50 por ciento- con las opciones psicofarmacológicas disponibles actualmente (Bystritsky, 2016; Reinhold, 2011). Además, algunos de los psicofármacos disponibles para el tratamiento del GAD son poco tolerados, resultando en proporciones considerables de abandono al tratamiento (Reinhold, 2015). Por lo tanto, es necesario el estudio de nuevas estrategias farmacológicas para el tratamiento del GAD, ya sean como monoterapia o adyuvantes. La L-glutamina, por su probable efecto farmacológico sobre el sistema de neurotransmisión GABAérgico, podría ser una de estas alternativas.

D. ANTECEDENTES.

Existe un solo antecedente de uso de L-glutamina para tratamiento de GAD. Dicho estudio, titulado "Efecto de la L-glutamina en pacientes con trastorno de ansiedad generalizada" fue realizado por el Dr. José Alfonso Ontiveros Sánchez de la Barquera y se presentó en el año 2011 dentro del XXVI Congreso Nacional de Investigación en Medicina de la UANL.

En este estudio se seleccionaron pacientes con GAD con o sin tratamiento previo, definido con base en los criterios diagnósticos del DSM-IV-TR, y se les administró, de manera no ciega, L-glutamina. Todos los pacientes recibieron 900 mg o más de L-glutamina cada 24 horas. La evolución clínica se evaluó con la Escala de Impresión Clínica Global, tanto en su dominio de mejoría como de severidad; también se midieron efectos adversos.

La muestra del estudio incluyó a 10 pacientes. De estos, 3 eran mujeres y 7 hombres. La edad promedio de la muestra del estudio fue de 41.9 años con una variabilidad de ± 16.26 años. Dentro de la muestra se encontraban 3 pacientes con trastorno depresivo mayor (MDD), 2 con abuso de alcohol, uno con trastorno por estrés postraumático y uno con fobia social. La duración promedio de tratamiento fue de 8.4 ± 5.75 meses. El 70 por ciento de los pacientes presentó respuesta (definida como una puntuación en la escala CGI-I de 1 ó 2). El 30 por ciento restante, que incluye a todos los pacientes con MDD, no presentó respuesta y sí una recaída en los síntomas depresivos que desapareció al suspender la administración de L-glutamina. Los efectos adversos no fueron significativos. El efecto ansiolítico de L-glutamina se comenzó a observar a los 15 días de iniciada la administración, congruente con el período necesario para la aparición de los efectos de muchos psicofármacos (Ontiveros, 2011).

Desafortunadamente este estudio se realizó de manera no ciega, por lo que pueden haber ocurrido sesgos tanto por parte del paciente como por parte de los investigadores, lo que dificulta la extracción de conclusiones válidas acerca de la efectividad de L-glutamina para el tratamiento del GAD. Además, el índice mujeres/hombres de personas con GAD incluidas en el estudio fue de 0.43, el cual corresponde a aproximadamente el inverso del índice mujeres/hombres de la prevalencia del trastorno en la población general, por lo que las mujeres pudieron estar inferiormente representadas, disminuyendo adicionalmente la validez externa del estudio. Sin embargo, el rango de edades de los participantes, que fue de 25.64 a 58.16 años, es similar a las edades de las personas que se presentan en la práctica clínica para tratamiento de GAD; esta característica del estudio fortalece un poco su validez externa.

En consecuencia a los hallazgos de este estudio puede hipotetizarse que la administración oral de L-glutamina es eficaz para el tratamiento del GAD. Además, debido a que la mayoría de los pacientes se encontraban bajo tratamiento farmacológico, podría hipotetizarse que la administración de L-glutamina sería eficaz sólo como tratamiento adyuvante a antidepresivos o benzodiacepinas. Por último, podría hipotetizarse que la administración de L-glutamina a pacientes con GAD y trastorno depresivo mayor comórbido tiene como efecto adverso la exacerbación del episodio depresivo.

E. JUSTIFICACIÓN.

El presente ensayo clínico impactaría en la atención médica de las personas que sufren o sufrirán trastorno de ansiedad generalizada, es decir, aproximadamente el 5 % de la población (Baldwin, 2017). El trastorno de ansiedad generalizada se asocia a una magnitud de disfunción social, laboral y alteración en la autopercepción de la salud mental similar a las asociadas al trastorno depresivo mayor (Kessler, 1999). Por lo tanto, encontrar nuevas opciones de tratamiento, eficaces y mejor toleradas, debe ser una prioridad. Un ensayo clínico realizado cuidadosa y éticamente es la mejor técnica experimental para evaluar la eficacia o efectividad de una intervención y, además, hace posible la identificación de los efectos adversos de la intervención estudiada (Friedman, 2015).

F. HIPÓTESIS.

1. Hipótesis principal.

1.1 Nula.

La administración oral de L-glutamina no es más eficaz que placebo para el tratamiento de personas con trastorno de ansiedad generalizada.

1.2 Alternativa.

La administración oral de L-glutamina es más eficaz que placebo para el tratamiento de personas con trastorno de ansiedad generalizada.

G. OBJETIVO GENERAL Y OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

1. Objetivo primario, pregunta primaria y su variable de respuesta.

Objetivo: Determinar si en una población de pacientes con diagnóstico de trastorno de ansiedad generalizada con una puntuación en la Escala de Ansiedad de Hamilton mayor o igual a 22 puntos, sin tratamiento previo o con tratamiento previo estable, la administración oral de L-glutamina, con dosis flexible de 5 a 25 g, es más eficaz que placebo para producir *respuesta CGI* en un período de tiempo de 8 semanas.

Pregunta: ¿En una población de pacientes con diagnóstico de trastorno de ansiedad generalizada con una puntuación en la Escala de Ansiedad de Hamilton mayor o igual a 22 puntos, sin tratamiento previo o con tratamiento previo estable, es la administración oral de L-glutamina, con dosis flexible de 5 a 25 g, más eficaz que placebo para producir *respuesta CGI* en un período de tiempo de 8 semanas?

Variable de respuesta primaria: *respuesta CGI*, definida como una calificación de 2 -moderadamente mejor- o 1 -mucho mejor- en la puntuación de Mejoría Global de la Escala de Impresión Clínica Global -CGI-I- al final del estudio.

2. Objetivos secundarios, preguntas secundarias y sus variables de respuesta.

2.1 Objetivo, pregunta y variable de respuesta sobre *respuesta HARS*.

Objetivo: Determinar si en una población de pacientes con diagnóstico de trastorno de ansiedad generalizada con una puntuación en la Escala de Ansiedad de Hamilton mayor o igual a 22 puntos, sin tratamiento previo o con tratamiento previo estable, la administración oral de L-glutamina, con dosis flexible de 5 a 25 g, es más eficaz que placebo para producir *respuesta HARS* en un período de tiempo de 8 semanas.

Pregunta: ¿En una población de pacientes con diagnóstico de trastorno de ansiedad generalizada con una puntuación en la Escala de Ansiedad de Hamilton mayor o igual a 22 puntos, sin tratamiento previo o con tratamiento previo estable, es la administración oral de L-glutamina, con dosis flexible de 5 a 25 g, más eficaz que placebo para producir *respuesta HARS* en un período de tiempo de 8 semanas?

Variable de respuesta: *respuesta HARS*, definida como una disminución de la puntuación total de la HARS mayor o igual al 50% respecto a la puntuación total inicial.

2.2 Objetivo, pregunta y variable de respuesta sobre *remisión*.

Objetivo: Determinar si en una población de pacientes con diagnóstico de trastorno de ansiedad generalizada con una puntuación en la Escala de Ansiedad de Hamilton mayor o igual a 22 puntos, sin tratamiento previo o con tratamiento previo estable, la administración oral de L-glutamina, con dosis flexible de 5 a 25 g, es más eficaz que placebo para producir *remisión* en un período de tiempo de 8 semanas.

Pregunta: ¿En una población de pacientes con diagnóstico de trastorno de ansiedad generalizada con una puntuación en la Escala de Ansiedad de Hamilton mayor o igual a 22 puntos, sin tratamiento previo o con tratamiento previo estable, es la administración oral de L-glutamina, con dosis flexible de 5 a 25 g, más eficaz que placebo para producir *remisión* en un período de tiempo de 8 semanas?

Variable de respuesta: *remisión*, definida como una puntuación total en la Escala de Ansiedad de Hamilton menor o igual a 7.

2.3 Objetivo, pregunta y variable de respuesta sobre *mejoría de síntomas ansiosos*.

Objetivo: Determinar si en una población de pacientes con diagnóstico de trastorno de ansiedad generalizada con una puntuación en la Escala de Ansiedad de Hamilton mayor o igual a 22 puntos, sin tratamiento previo o con tratamiento previo estable, la administración oral de L-glutamina, con dosis flexible de 5 a 25 g, es más eficaz que placebo para producir *mejoría de síntomas ansiosos* en un período de tiempo de 8 semanas.

Pregunta: ¿En una población de pacientes con diagnóstico de trastorno de ansiedad generalizada con una puntuación en la Escala de Ansiedad de Hamilton mayor o igual a 22 puntos, sin tratamiento previo o con tratamiento previo estable, es la administración oral de L-glutamina, con dosis flexible de 5 a 25 g, más eficaz que placebo para producir *mejoría de síntomas ansiosos* en un período de tiempo de 8 semanas?

Variable de respuesta: *mejoría de síntomas ansiosos*, definida como cualquier disminución de la puntuación total de la HARS respecto a la puntuación total inicial.

3. Objetivos por subgrupos, preguntas por subgrupos y sus variables de respuesta.

3.1 Subgrupo L-glutamina como monoterapia.

Objetivo: Determinar si en una población de pacientes con diagnóstico de trastorno de ansiedad generalizada con una puntuación en la Escala de Ansiedad de Hamilton mayor o igual a 22 puntos, la administración oral de L-glutamina como monoterapia, con dosis flexible de 5 a 25 g, es más eficaz que placebo para producir *mejoría de síntomas ansiosos* en un período de tiempo de 8 semanas.

Pregunta: ¿En una población de pacientes con diagnóstico de trastorno de ansiedad generalizada con una puntuación en la Escala de Ansiedad de Hamilton mayor o igual a 22 puntos, la administración oral de L-glutamina como monoterapia, con dosis flexible de 5 a 25 g, es más eficaz que placebo para producir *mejoría de síntomas ansiosos* en un período de tiempo de 8 semanas?

Variable de respuesta: *mejoría de síntomas ansiosos*, definida como cualquier disminución de la puntuación total de la HARS respecto a la puntuación total inicial.

3.2 Subgrupo L-glutamina como adyuvante a inhibidores de recaptura de serotonina.

Objetivo: Determinar si en una población de pacientes con diagnóstico de trastorno de ansiedad generalizada con una puntuación en la Escala de Ansiedad de Hamilton mayor o igual a 22 puntos, en tratamiento previo estable con inhibidores de recaptura de serotonina -SSRI o SNRI-, la administración oral de L-glutamina como adyuvante, con dosis flexible de 5 a 25 g, es más eficaz que placebo para producir *mejoría de síntomas ansiosos* en un período de tiempo de 8 semanas.

Pregunta: ¿En una población de pacientes con diagnóstico de trastorno de ansiedad generalizada con una puntuación en la Escala de Ansiedad de Hamilton mayor o igual a 22 puntos, en tratamiento previo estable con inhibidores de recaptura de serotonina -SSRI o SNRI-, la administración oral de L-glutamina como adyuvante, con dosis flexible de 5 a 25 g, es más eficaz que placebo para producir *mejoría de síntomas ansiosos* en un período de tiempo de 8 semanas?

Variable de respuesta: *mejoría de síntomas ansiosos*, definida como cualquier disminución de la puntuación total de la HARS respecto a la puntuación total inicial.

3.3 Subgrupo L-glutamina como adyuvante a benzodiacepinas.

Objetivo: Determinar si en una población de pacientes con diagnóstico de trastorno de ansiedad generalizada con una puntuación en la Escala de Ansiedad de Hamilton mayor o igual a 22 puntos, en tratamiento previo estable con benzodiacepinas, la administración oral de L-glutamina como adyuvante, con dosis flexible de 5 a 25 g, es más eficaz que placebo para producir *mejoría de síntomas ansiosos* en un período de tiempo de 8 semanas.

Pregunta: ¿En una población de pacientes con diagnóstico de trastorno de ansiedad generalizada con una puntuación en la Escala de Ansiedad de Hamilton mayor o igual a 22 puntos, en tratamiento previo estable con benzodiacepinas, la administración oral de L-glutamina como adyuvante, con dosis flexible de 5 a 25 g, es más eficaz que placebo para producir *mejoría de síntomas ansiosos* en un período de tiempo de 8 semanas?

Variable de respuesta: *mejoría de síntomas ansiosos*, definida como cualquier disminución de la puntuación total de la HARS respecto a la puntuación total inicial.

3.4 Subgrupo L-glutamina como adyuvante a inhibidores de recaptura de serotonina y benzodiacepinas.

Objetivo: Determinar si en una población de pacientes con diagnóstico de trastorno de ansiedad generalizada con una puntuación en la Escala de Ansiedad de Hamilton mayor o igual a 22 puntos, en tratamiento previo estable con inhibidores de recaptura de serotonina -SSRI o SNRI- y benzodiacepinas, la administración oral de L-glutamina como adyuvante, con dosis flexible de 5 a 25 g, es más eficaz que placebo para producir *mejoría de síntomas ansiosos* en un período de tiempo de 8 semanas.

Pregunta: ¿En una población de pacientes con diagnóstico de trastorno de ansiedad generalizada con una puntuación en la Escala de Ansiedad de Hamilton mayor o igual a 22 puntos, en tratamiento previo estable con inhibidores de recaptura de serotonina -SSRI o SNRI- y benzodiacepinas, la administración oral de L-glutamina como adyuvante, con dosis flexible de 5 a 25 g, es más eficaz que placebo para producir *mejoría de síntomas ansiosos* en un período de tiempo de 8 semanas?

Variable de respuesta: *mejoría de síntomas ansiosos*, definida como cualquier disminución de la puntuación total de la HARS respecto a la puntuación total inicial.

4. Eventos adversos.

4.1 Objetivo, pregunta y variable de respuesta sobre eventos adversos.

Objetivo: Determinar si en una población de pacientes con diagnóstico de trastorno de ansiedad generalizada con una puntuación en la Escala de Ansiedad de Hamilton mayor o igual a 22 puntos, sin tratamiento previo o con tratamiento previo estable, la administración oral de L-glutamina, con dosis flexible de 5 a 25 g, se asocia a más efectos adversos que la administración oral de placebo.

Pregunta: ¿En una población de pacientes con diagnóstico de trastorno de ansiedad generalizada con una puntuación en la Escala de Ansiedad de Hamilton mayor o igual a 22 puntos, sin tratamiento previo o con tratamiento previo estable, está la administración oral de L-glutamina, con dosis flexible de 5 a 25 g, asociada a más efectos adversos que la administración oral de placebo?

Variables de respuesta: puntuaciones totales al final del estudio de cada una de las 4 subescalas de la Escala de Efectos Adversos UKU.

H. DISEÑO DEL ESTUDIO.

1. Generalidades.

Este será un ensayo clínico, controlado contra placebo, aleatorizado y, doble ciego, de 8 semanas de duración.

Las personas candidatas identificadas en alguna de las fuentes de reclutamiento -ver sección H, apartado 3.2- será invitadas a la visita de cribado para determinar su elegibilidad.

Nuestra muestra estará compuesta tanto por pacientes que previamente recibieron tratamiento estándar para el trastorno de ansiedad generalizada pero continúan sintomáticos como por pacientes que aún no reciben tratamiento estándar para el trastorno de ansiedad generalizada; de otorgar su consentimiento, este último grupo de pacientes no recibirá el tratamiento estándar hasta la terminación del estudio, sin embargo, como se menciona en la sección H punto 2.3, si su estado clínico se deteriora durante el estudio, serán eliminados del mismo para recibir tratamiento estándar; esta práctica tiene precedentes debido a que la respuesta a placebo que presentan los trastornos psiquiátricos en general, y los trastornos de ansiedad en específico, es alta, llegando a alcanzar el 30 % (Walsh, 2002); además, en consecuencia a la naturaleza del trastorno de ansiedad generalizada y los criterios de inclusión y exclusión de este estudio, los pacientes que no reciban tratamiento estándar no se expondrán a un riesgo importante. Por último, existen datos preliminares de que el tratamiento con L-glutamina puede mejorar el trastorno de ansiedad generalizada (Ontiveros, 2011).

Durante la visita de cribado el primer procedimiento será explicar detalladamente el estudio y se invitará a los candidatos a participar en él. Los candidatos interesados firmarán del consentimiento informado. A los participantes que hayan aceptado formar parte del estudio se realizará una historia clínica completa, se corroborará el diagnóstico de GAD con base en los criterios diagnósticos establecidos por el DSM-5 (Psiquiatría, 2014) y, se determinará el cumplimiento de los criterios de inclusión y la ausencia de criterios de exclusión. Los pacientes que se determinen elegibles en la visita de cribado serán valorados subsecuentemente en la visita de valoración inicial -semana 0-.

En la visita de valoración inicial se realizarán todas las evaluaciones clínicas programadas y, los participantes que continúen cumpliendo los criterios de elegibilidad, serán distribuidos al azar para su inclusión a alguno de los grupos del estudio: L-glutamina o placebo. Posterior a ésto se le entregará a cada participante L-glutamina o placebo -dependiendo del grupo al que hayan sido asignados- para el inicio de su administración.

Cada participante será evaluado en las visitas de seguimiento programadas; que corresponderán a la semana 1, semana 4, semana 6 y semana 8; con el objetivo de monitorizar eficacia o efectos adversos de la intervención. Al final, cada participante será evaluado en una visita de seguridad 2 semanas posteriores a la terminación de la fase doble ciego del ensayo clínico.

2. Población de estudio.

Se usarán las definiciones de criterio de inclusión y exclusión propuestas por Van Spall (Van Spall, 2007).

2.1 Criterios de inclusión.

- Hombres y mujeres con diagnóstico de trastorno de ansiedad generalizada definido por el DSM-5 que reciban atención ambulatoria.
- El trastorno de ansiedad generalizada es el problema psiquiátrico clínicamente prioritario.
- Personas no tratadas o; en tratamiento estable con paroxetina, sertralina, citalopram, escitalopram, venlafaxina XR, duloxetina y/o cualquier benzodiacepina.
- Presentar una puntuación en la Escala de Hamilton para Ansiedad mayor o igual a 20 y puntaje mayor o igual a 2 en los ítem 1 (humor ansioso) y 2 (tensión) de dicha escala.
- Presentar una puntuación de la subescala de severidad de la Escala de Impresión Clínica Global mayor o igual a 4.

2.2 Criterios de exclusión.

- Tener una edad menor de 18 años el día de la visita de valoración basal.
- No estar facultado o negarse a otorgar consentimiento informado.
- Estar participando en otra investigación clínica al momento de la visita de cribado.
- Padecer cualquier trastorno psiquiátrico del eje I listado en el DSM-5 -incluyendo trastorno depresivo mayor, trastorno bipolar, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno por estrés postraumático, cualquier trastorno psicótico y, cualquier trastorno de la personalidad- con excepción de trastornos de ansiedad (trastorno de ansiedad por separación, mutismo selectivo, fobia específica, trastorno de ansiedad social, trastorno de pánico y agorafobia) y trastorno por déficit de atención con hiperactividad.
- Presentar riesgo de suicidio en la visita de valoración basal, a juzgar por alguno de los investigadores participantes.
- Historia de abuso de sustancias en los seis meses anteriores a la visita de valoración basal.
- Padecer alguna enfermedad médica relevante o inestable.
- En caso de ser mujer, estar embarazada o sospechar estarlo el día de la visita de valoración basal o planear embarazo durante la duración del estudio.
- En caso de ser mujer, estar amamantando durante la duración del estudio.
- En caso de ser mujer en edad fértil, no utilizar un método anticonceptivo confiable.
- Obtener un puntaje mayor o igual a 20 puntos en la Escala de Depresión de Montgomery-Asberg.
- A juzgar por el investigador, el paciente podría no adherirse a la intervención o no completar el seguimiento; a juzgar por el investigador.
- Haber ingerido algún psicofármaco no permitido en las dos semanas anteriores al día de la visita de valoración basal; serán tres semanas en el caso de inhibidores de la monoaminooxidasa, cinco semanas en el caso de fluoxetina, una semana en el caso de fluvoxamina o cualquier antidepresivo tricíclico, dos semanas en el caso de cualquier antipsicótico y, seis semanas en el caso de antipsicóticos inyectables de acción prolongada (antipsicóticos de depósito).
- Haber consumido L-glutamina la mayor parte de los días del mes previo al día de la visita de valoración basal.
- Haber recibido terapia electroconvulsiva en los tres meses previos al día de la visita de valoración basal.

- Haber iniciado un tratamiento psicoterapéutico en el mes anterior a la visita de valoración inicial.

2.3 Criterios de eliminación.

- No cumplir los criterios de elegibilidad en la visita de cribado o valoración inicial.
- En caso de ser mujer, resultar embarazada durante la duración del estudio.
- No adherirse a la intervención o no completar el seguimiento.
- Deterioro del estado clínico durante la realización del estudio.
- Intolerancia a la dosis mínima del fármaco.
- Suspensión por cualquier causa justificada por el juicio clínico de algún investigador.

3. Suposiciones y estimación del tamaño de muestra.

3.1 Premisas para el cálculo del tamaño de muestra.

El cálculo del tamaño de la muestra se llevará a cabo con base en: 1) la cualidad dicotómica de la variable de respuesta primaria *respuesta CGI*, 2) la *respuesta CGI* obtenida en un estudio piloto realizado por el Dr. Alfonso Ontiveros en el año 2011 (Ontiveros, 2011) y la *respuesta CGI* a placebo obtenida en el estudio realizado por Rickles en el año 2003 (Rickles, 2003) y, 3) el estadístico Chi-cuadrada (o prueba z) para comparar proporciones de resultados dicotómicos entre dos muestras.

La variable de respuesta primaria, *respuesta CGI*, es una variable dicotómica que se medirá en proporciones -ver sección G, apartado 1-. La proporción esperada de pacientes que presentarán *respuesta CGI* dentro del grupo intervención será de 70% -ver sección D-. La proporción esperada de pacientes que presenten *respuesta CGI* dentro del grupo control con placebo será 30 por ciento (Rickles, 2003).

Las suposiciones para el cálculo del tamaño de muestra serán las siguientes: 1) la probabilidad umbral de rechazar la hipótesis nula -error tipo I a dos colas; α - será 0.05, 2) la probabilidad de fallar en rechazar la hipótesis nula de acuerdo a la hipótesis alternativa -error tipo II; β - será 0.20, 3) la proporción de sujetos que estarán en el grupo 1 -intervención; q_1 - será 0.5, 4) la proporción de sujetos que estarán en el grupo 0 -control; $1-q_1$ - será 0.5, 5) la probabilidad de presentar *respuesta CGI* en el grupo 0 - P_0 - será 0.3 y, 6) la probabilidad de presentar *respuesta CGI* en el grupo 1 - P_1 - será 0.7.

3.2 Cálculo del tamaño de la muestra.

El cálculo del tamaño de muestra será como sigue:

Desviación estándar normal para $\alpha = Z\alpha = 1.960$.

Desviación estándar normal para $\beta = Z\beta = 0.842$.

Proporción acumulada = $P = (q_1 * P_1) + (q_0 * P_0) = 0.500$.

$A = Z\alpha \sqrt{P(1-P)} (1/q_1 + 1/q_0) = 1.960$.

$B = Z\beta \sqrt{P_1(1-P_1)} (1/q_1) + P_0(1-P_0) (1/q_0) = 0.771$.

$C = (P_1 - P_0)^2 = 0.160$.

Tamaño del grupo total = $N = (A+B)^2 / C = 46$.

Corrección de continuidad = $CC = 1 / (q_1 * |P_1 - P_0|) = 5$.

La tabla 2 x 2 de los anteriores cálculos será como sigue:

Tamaño de la muestra (sin corrección de continuidad)			
	N	Respuesta +	Respuesta -
Grupo 1	23	16	7
Grupo 0	23	7	16
Total	46	23	23

No se hará corrección de continuidad para el tamaño de la muestra debido a que no se espera ningún valor de frecuencia calculado menor a cinco.

3.3 Ajuste del tamaño de la muestra considerando la no adherencia.
Para ajustar el tamaño de muestra tomando en cuenta lo no adherencia se tomó como base la proporción de “drop-out” (abandono) reportada por Rickels en el 2012 (Rickles, 2012) y la fórmula propuesta por Lachin (Friedman, 2015).

La suposición para el ajuste será la siguiente: tasa de “drop-out” igual a 0.15. La fórmula para el ajuste será $N^*=N / (1- Ro - Ri)^2$, donde N* significa tamaño de muestra total ajustado, N significa tamaño de muestra total no ajustado y, Ro significa proporción de “drop-out”.

El cálculo del ajuste del tamaño de muestra considerando la no adherencia será como sigue:

$$N^*=47 / (1- 0.15)^2$$
$$N^*=47 / (0.85)^2$$
$$N^*=47 / 0.72$$
$$N^*=65.27$$

Redondeando al número par más próximo: 66.

3.4 Conclusión.
Por todo lo anterior, el tamaño total de la muestra será de 66 sujetos.

4. Reclutamiento de participantes.

4.1 Consideraciones generales.
El período de reclutamiento incluirá desde el 15 de agosto de 2018 hasta el 31 de abril de 2020. Debido a que el tamaño de muestra deseado es de 66 pacientes y el período de reclutamiento incluye 24 meses en total, la meta de reclutamiento mensual será de 3 pacientes.

4.2 Fuentes de reclutamiento.
Las fuentes de reclutamiento incluirán: 1) pacientes de consulta externa del Departamento de Psiquiatría del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” UANL, 2) pacientes de consulta externa del Instituto de Información e Investigación en Salud Mental A.C., 3) pacientes referidos por médicos externos y, 4) pacientes reclutados por medios publicitarios.

4.3 Consentimiento informado.
El consentimiento informado será obtenido el día de la visita de cribado anterior a realizar cualquier otro procedimiento. Lo obtendrá alguno de los investigadores del estudio y será firmado por el futuro participante y dos testigos.

4.4 Valoración de elegibilidad -visita de cribado-

El objetivo de la visita de cribado es determinar la elegibilidad de cada candidato para su inclusión al ensayo clínico. El primer procedimiento que se realizará será explicar cuidadosamente las características del estudio y, a los candidatos interesados, se les realizará una historia clínica completa. La historia clínica se usará para determinar a los candidatos que hasta ese momento cumplan con criterios de elegibilidad e invitarles a participar en el estudio; los candidatos que hasta ese momento no cumplan con los criterios de elegibilidad, previa explicación de los motivos, no serán invitados a participar. Posteriormente, se procederá a firmar el consentimiento informado con los candidatos que hasta ese momento cumplan con criterios de elegibilidad y acepten participar en el estudio. Después de la firma del consentimiento informado, se realizará la entrevista estructurada Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional MINI Plus -MINI Plus- como método diagnóstico adyuvante del GAD y cribado de comorbilidad psiquiátrica. Además, se aplicarán la Escala de Hamilton para la Ansiedad -HARS-, la Escala de Impresión Clínica Global -CGI- y la Escala de Depresión de Montgomery-Asberg -MADRS-. En caso de que estén clínicamente indicadas, se solicitarán las respectivas pruebas de laboratorio o gabinete. Al terminar estas evaluaciones, se programará con los participantes que hasta ese momento continúen cumpliendo con los criterios de elegibilidad, una cita para la visita de valoración inicial.

Los participantes que cumplan con los criterios de elegibilidad pero estén ingiriendo un fármaco motivo de exclusión, entrarán a una fase de eliminación de fármacos prohibidos.

4.5 Fase de eliminación de fármacos prohibidos -visitas de retirada-

El objetivo de esta fase del estudio es retirar los fármacos motivo de exclusión para que el candidato que se encuentre ingiriendo dichos fármacos, pero esté interesado en participar en el estudio, sea elegible.

Durante esta fase se retirarán gradualmente los fármacos siguiendo los lineamientos clínicos vigentes para realizar este procedimiento con cada clase específica de psicofármaco. En congruencia con estos lineamientos clínicos, se determinará para cada participante la frecuencia de las visitas durante esta fase del estudio.

Una vez retirados los psicofármacos prohibidos y pasado el tiempo desde el último consumo necesario para no estar sujeto a exclusión, si el candidato aún reúne los criterios de elegibilidad, se programará una cita para la visita de valoración inicial.

5. Instrumentos de evaluación.

Los instrumentos de evaluación que se utilizarán en este estudio serán los siguientes:

- Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional MINI Plus (MINI Plus).
- Escala de Impresión Clínica Global (CGI).
- Escala de Hamilton para la Ansiedad (HARS).
- Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo (STAI).
- Escala para el Trastorno de Ansiedad Generalizada (GAD-7).
- Escala de Depresión de Montgomery-Asberg (MADRS).
- Escala de Efectos Secundarios (UKU).
- Índice de Calidad de Sueño de Pittsburgh (PSQI).
- Inventario de Discapacidad de Sheehan (SDI).
- Cuestionario de la Personalidad de Eysenck, subescala neuroticismo (EPQ-N).

6. Intervención.

6.1 Descripción general y programa.

En la fase de tratamiento experimental doble ciego, los pacientes ya aleatorizados recibirán dosis flexibles de L-glutamina -5 a 25 mg- o placebo por 8 semanas, comenzando la ingesta desde la semana 0. El tratamiento con L-glutamina o placebo se iniciará con una dosis de 5 g/día. En caso de que el paciente continúe sin remisión, la dosis de L-glutamina o placebo podrá incrementarse en las visitas de seguimiento semana 1, semana 2, semana 4 y semana 6; el incremento de la dosis de L-glutamina o placebo será de 5 g/día por visita. La dosis máxima en una toma será 10 gramos en la mañana o noche; dosis mayores a 10 g/día se dividirán en dos tomas al día separadas por 12 horas la una de la otra. El último incremento de dosis permitido será en la visita de seguimiento semana 6. Los pacientes que alcancen remisión se mantendrán en la dosis de L-glutamina con la que la hayan alcanzado. Se permitirán las reducciones de dosis de L-glutamina o placebo hasta un mínimo de 5 g/día en caso de pobre tolerancia al fármaco; si el participante no tolera la dosis mínima, será eliminado del estudio. En caso de que algún participante haya entrado al estudio con alguno de los tratamientos farmacológicos previos permitidos, una vez iniciada la fase de tratamiento doble ciego, no se permitirá modificar las dosis de los antidepresivos o benzodiacepinas. En caso de que algún participante haya entrado al estudio con un tratamiento psicoterapéutico permitido, no se permitirá modificar la frecuencia, intensidad o tipo de psicoterapia recibida. Tampoco se permitirá el inicio de nuevos psicofármacos o psicoterapias.

6.2 Espacio físico de visitas y procedimientos.

Las visitas y procedimientos de investigación serán realizadas en el Departamento de Psiquiatría del Hospital Universitario de la UANL o en el Instituto de Información e Investigación en Salud Mental A.C., que colabora con este proyecto -ubicado en Doctor Enrique Peña, No. 122, segundo piso, Col. Doctores-. Las visitas, procedimientos y medicamentos -L-glutamina y placebo- no tendrán costo para los pacientes y serán cubiertos por el Instituto de Información e Investigación en Salud Mental A.C.

6.3 Visita de valoración inicial (semana 0).

Esta visita corresponderá a la semana 0 del estudio. Durante esta visita se aplicarán y registrarán los resultados de las clinimetrías HARS, CGI, MADRS, STAI, GAD-7, PSQI, SDI, EPQ-N y UKU. Además, en congruencia con lo expuesto en la sección B apartado 6, se medirán la covariables que corresponden al tiempo de duración desde el inicio de los síntomas hasta el primer tratamiento dirigido a ellos, presencia de inquietud (restlessness), presencia de fatiga, presencia de irritabilidad, presencia de tensión muscular, historia de trastorno de pánico y, rasgo de la personalidad neuroticismo. Una vez realizados estos procedimientos, se valorará por última ocasión la elegibilidad de cada participante; los participantes que continúen cumpliendo con los criterios de elegibilidad serán aleatorizados según lo descrito en el apartado 5.3.

En caso de que estén clínicamente indicadas, se solicitarán las respectivas pruebas de laboratorio o gabinete.

Al final de esta visita, posterior al proceso de aleatorización, se entregarán a cada participante sobres con polvos idénticos -para su disolución en agua- de L-glutamina o placebo -dependiendo del grupo al que hayan sido asignados- e iniciar su administración vía oral.

6.4 Asignación de intervención.

Se asignará a cada participante de manera aleatoria ya sea al grupo intervención o al grupo control. El proceso de aleatorización será por bloques de 4 participantes. Por último, se entregarán a cada

participante sobres con L-glutamina o placebo, en polvos idénticos, para su disolución en agua y posterior ingesta vía oral.

6.5 Visita de seguimiento de la semana 1.

Durante esta visita se aplicarán y registrarán los resultados de las clinimetrías HARS, MADRS y UKU. Si el paciente continúa sin remisión, la dosis de L-glutamina o placebo podrá incrementarse en 5 g/día. Si el paciente presenta intolerancia a la dosis mínima basal del fármaco -5 g/día-, será eliminado del estudio. En caso de que estén clínicamente indicadas, se solicitarán las respectivas pruebas de laboratorio o gabinete.

6.6 Visita de seguimiento de la semana 2.

Durante esta visita se aplicarán y registrarán los resultados de las clinimetrías HARS, MADRS, GAD-7 y UKU. Si el paciente continúa sin remisión, la dosis de L-glutamina o placebo podrá incrementarse en 5 g/día. Si el paciente presenta intolerancia a una dosis mayor a 5 g/día, se podrá disminuir la dosis en 5 gramos/día. Si el paciente presenta intolerancia a la la dosis mínima basal del fármaco -5 gramos/día-, será eliminado del estudio. En caso de que estén clínicamente indicadas, se solicitarán las respectivas pruebas de laboratorio o gabinete.

6.7 Visita de seguimiento de la semana 4.

Durante esta visita se realizará una exploración física completa. Además, se aplicarán y registrarán los resultados de las clinimetrías HARS, CGI, MADRS, STAI, GAD-7, PSQI y UKU. Si el paciente continúa sin remisión, la dosis de L-glutamina o placebo podrá incrementarse en 5 g/día. Si el paciente presenta intolerancia a una dosis mayor a 5 g/día, se podrá disminuir la dosis en 5 gramos/día. Si el paciente presenta intolerancia a la la dosis mínima basal del fármaco -5 gramos/día-, será eliminado del estudio. En caso de que estén clínicamente indicadas, se solicitarán las respectivas pruebas de laboratorio o gabinete.

6.8 Visita de seguimiento de la semana 6.

Durante esta visita se aplicarán y registrarán los resultados de las clinimetrías HARS, MADRS, GAD-7 y UKU. Si el paciente continúa sin remisión, la dosis de L-glutamina o placebo podrá incrementarse en 5 g/día. Si el paciente presenta intolerancia a una dosis mayor a 5 g/día, se podrá disminuir la dosis en 5 gramos/día. Si el paciente presenta intolerancia a la la dosis mínima basal del fármaco -5 gramos/día-, será eliminado del estudio. En caso de que estén clínicamente indicadas, se solicitarán las respectivas pruebas de laboratorio o gabinete.

6.9 Visita de seguimiento de la semana 8.

Durante esta visita se aplicarán y registrarán los resultados de las clinimetrías HARS, CGI, MADRS, STAI, GAD-7, PSQI, SDI y UKU. En caso de que estén clínicamente indicadas, se solicitarán las respectivas pruebas de laboratorio o gabinete.

6.10 Visita de seguridad.

El objetivo de la visita de seguridad es determinar que las condiciones de salud generales de los participantes del estudio son estables y no se han deteriorado. Para esto, se realizará una anamnesis médica cuidadosa y una exploración física completa. En caso de que estén clínicamente indicadas, se solicitarán las respectivas pruebas de laboratorio o gabinete. La visita de seguridad se realizará dos semanas después de terminada la fase de intervención doble ciego -semana 10-; para los pacientes que resulten eliminados o decidan retirarse del estudio, la visita de seguridad se realizará dos semanas después de la última visita en la que hayan participado.

6.11 Propiedades del placebo.

El placebo que se utilizará es creatina monohidratada. Esta sustancia es de venta libre en el mercado. Se seleccionó creatina monohidratada por ser una sustancia en polvo, soluble en agua y administrada regularmente en cantidades similares a L-glutamina; estas propiedades la vuelven indistinguible de L-glutamina.

7. Reporte de eventos adversos.

Se registrará fecha de inicio, severidad, y relación con la intervención del estudio, de cualquier evento adverso que se presente. Los eventos adversos serios serán reportados al Comité de Ética en Investigación del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” UANL.

8. Bioestadística.

8.1 Bioestadística descriptiva.

Las medidas de tendencia central que se utilizarán serán la media y la mediana, con base en las características de los datos obtenidos. Las medidas de dispersión que se utilizarán serán desviación estándar para la media y, rangos intercuartílicos para la mediana.

8.2 Bioestadística inferencial.

Se determinará la distribución normal de los datos obtenidos. Para comparar proporciones se utilizará la Ji cuadrada de Pearson en caso de distribución normal y la prueba exacta de Fisher en caso de no distribución normal. Para comparar medias se utilizará la prueba de la T de Student para distribución normal y datos homogéneos, la prueba Welch para distribución normal y datos heterogéneos y, la prueba de la U de Mann-Whitney para distribución no normal.

I. MECANISMO DE CONFIDENCIALIDAD.

1. Descripción.

Para preservar la confidencialidad/privacidad de los participantes, sólo los investigadores tendrán acceso a esta información. En la base de datos que contenga información relacionada con los sujetos, se les identificará con un número de identificación para que el nombre del sujeto no aparezca. Además, los nombres de los sujetos no aparecerán en ninguno de los reportes de investigación o publicaciones que lleguen a realizarse; la información obtenida en la investigación se almacenará un tiempo mínimo a 5 años posterior a la terminación de la misma.

J. DEFINICIONES EXPLICATIVAS.

1. Tratamiento previo estable.

1.1 Antidepresivos permitidos.

Todo tratamiento con alguno de los antidepresivos listados en los criterios de inclusión con una duración de por lo menos seis semanas, en dosis estable y, dentro del rango terapéutico específico de cada antidepresivo aceptado para el tratamiento de trastorno de ansiedad generalizada.

1.2 Benzodiacepinas permitidas.

Todo tratamiento con alguna de las benzodiacepinas listadas en los criterios de inclusión con una duración de por lo menos cuatro semanas, en dosis estable y, dentro del rango terapéutico específico de cada benzodiacepina aceptado para el tratamiento de trastorno de ansiedad generalizada.

K. SIGNIFICADO DE LAS ABREVIATURAS.

1. Generalidades.

El listado y significado de cada abreviatura se presentará en orden de ocurrencia dentro del presente protocolo.

2. DSM-5.

Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales DSM-5.

3. GAD.

Trastorno de ansiedad generalizada.

4. MDD.

Trastorno depresivo mayor.

5. GABA.

Ácido gamma-aminobutírico.

6. 5-HT.

5-hidroxitriptamina; serotonina.

7. HAM-A.

Escala de Ansiedad de Hamilton; HARS.

8. HAM-D.

Escala de Depresión de Hamilton.

9. SSRI.

Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina.

10. SNRI.

Inhibidores de la recaptura de Noradrenalina y Serotonina.

11. CNS.

Sistema Nervioso Central.

12. Glu.

Glutamato.

13. Asp.

Aspartato.

14. CGI-I.

Escala de Impresión Clínica Global; subescala de mejoría.

15. CGI.

Escala de Impresión Clínica Global.

16. HARS.

Escala de Ansiedad de Hamilton.

17. UKU.

Escala de Efectos Adversos UKU.

18. MINI PLUS.

Entrevista Neuropsiquiátrica MINI PLUS.

19. MADRS.

Escala de Depresión Montgomery-Asberg.

20. STAI.

Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo.

21. GAD-7.

Escala para el Trastorno de Ansiedad Generalizada.

22. PSQI.

Índice de Calidad de Sueño de Pittsburgh.

23. SDI.

Inventario de Discapacidad de Sheehan.

24. EPQ-N.

Cuestionario de la Personalidad de Eysenck; subescala de neuroticismo.

L. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

- Albrecht, J., Sidoryk-Węgrzynowicz, M., Zielińska, M., & Aschner, M. (2010). Roles of glutamine in neurotransmission. *Neuron Glia Biology*, 6(4), 263–276.
- Baldwin, D. *Generalized anxiety disorder in adults: Epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, course, assessment, and diagnosis*. Hermann, R., ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com> (Accessed on November 14, 2017).
- Ballenger, J. C. (2001). Treatment of anxiety disorders to remission. *J Clin Psychiatry*, 62 Suppl 1, 5–9.
- Bystritsky, A. *Pharmacotherapy for generalized anxiety disorder in adults*. Stein, MD, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com> (Accessed on November 14, 2017).
- Casey, P., Kelly, B. (2007). *Fish's Clinical Psychopathology Signs and Symptoms in Psychiatry* (3 ed). Glasgow: The Royal College of Psychiatrists.
- Craske, M., Bystritsky, A. *Approach to treating generalized anxiety disorder in adults*. Stein, MB, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com> (Accessed on November 14, 2017).
- Eguíluz, I, Segarra, R. (2013). *Introducción a la Psicopatología: Una visión actualizada* (3 ed). Madrid: Médica Panamericana.
- Ferreira-Garcia, R., Mochcovitch, M., Costa do Cabo, M., Nardi, A. E., & Christophe Freire, R. (2017). Predictors of Pharmacotherapy Response in Generalized Anxiety Disorder: A Systematic Review. *Harvard Review of Psychiatry*, 25(2), 65–79.
- Friedman, L. M., Furberg, C. D., DeMets, D. L., Reboussin, D. M., & Granger, C. B. (2015). *Fundamentals of Clinical Trials* (5 ed). Switzerland: Springer International Publisher
- Kessler, R. C., DuPont, R. L., Berglund, P., & Wittchen, H. U. (1999). Impairment in pure and comorbid generalized anxiety disorder and major depression at 12 months in two national surveys. *Am J Psychiatry*, 156(December), 1915–1923.
- Keller, M. B. (2002). The long-term clinical course of generalized anxiety disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 63(SUPPL. 8), 11–16.
- Kroenke, K., Spitzer, R. L., Williams, J. B. W., Monahan, P. O., & Bernd Löwe, B. (2007). Anxiety Disorders in Primary Care: Prevalence, Impairment, Comorbidity, and Detection. *Annals of Internal Medicine*, 146, 317–325.
- Lexicomp^R Drug Interactions. UpToDate Inc. https://www.uptodate.com/drug-interactions/?source=responsive_home#di-druglist (Accessed on January 9, 2018).

- Martin, E. I., Ressler, K. J., Binder, E., & Nemeroff, C. B. (2010). The Neurobiology of Anxiety Disorders: Brain Imaging, Genetics, and Psychoneuroendocrinology. *Clinics in Laboratory Medicine*, 30(4), 865–891.
- Ontiveros-Sanchez De La Baquera, J. A. (2011). *Efecto de la L-glutamina en pacientes con trastorno de ansiedad generalizada*. Disponible en: <http://www.medicina.uanl.mx/congreso/memorias2011/htm/1542/892.htm>
- Psiquiatría, A. A. de. (2014). *Guía De Consulta De Los Criterios Diagnósticos Del Dsm-5*. Arlington: American Psychiatric Publishing.
- Reinhold, J. A., Mandos, L. A., Rickels, K., & Lohoff, F. W. (2011). Pharmacological treatment of generalized anxiety disorder. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 12(16), 2457–2467.
- Reinhold, J. A., & Rickels, K. (2015). Pharmacological treatment for generalized anxiety disorder in adults: an update. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 16(11), 1669–1681.
- Rickels, K., Zaninelli, R., McCafferty, J., Bellew, K., Iyengar, M., & Sheehan, D. (2003). Paroxetine treatment of generalized anxiety disorder: A double-blind, placebo-controlled study. *American Journal of Psychiatry*, 160(4), 749–756.
- Rickels, K., Shiovitz, T. M., Ramey, T. S., Weaver, J. J., Knapp, L. E., & Miceli, J. J. (2012). Adjunctive therapy with pregabalin in generalized anxiety disorder patients with partial response to SSRI or SNRI treatment. *International Clinical Psychopharmacology*, 27(3), 142–150.
- Roth, E. (2008). Nonnutritive Effects of Glutamine 1–3. *J. Nutr*, 138, 2025–2031.
- Stein, M. B. (2009). Neurobiology of generalized anxiety disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 70 Suppl 2(suppl 2), 15–9.
- Stein, M. B., & Sareen, J. (2015). Generalized Anxiety Disorder. *New England Journal of Medicine*, 373(21), 2059–2068.
- Van Spall, H., Toren, A., Kiss, A., & Fowler, R. A. (2007). Eligibility Criteria of Randomized Controlled. *Jama*, 297(11), 1233–1240.
- Walls, A. B., Waagepetersen, H. S., Bak, L. K., Schousboe, A., & Sonnewald, U. (2014). The Glutamine–Glutamate/GABA Cycle: Function, Regional Differences in Glutamate and GABA Production and Effects of Interference with GABA Metabolism. *Neurochemical Research*, 40(2), 402–409.
- Walsh, B.T., Seidman, S. N., Sysko, R., Gould, M. (2002). Placebo Response in Studies of Major Depression. *JAMA*, 287(14), 1840–1847.
- Wang, L., Maher, T. J., & Wurtman, R. J. (2007). Oral L-glutamine increases GABA levels in striatal tissue and extracellular fluid. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 21(4), 1227–32.

APÉNDICE B

APROBACIÓN POR EL COMITÉ DE ÉTICA



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

DR. MED. JOSE ALFONSO ONTIVEROS SANCHEZ DE LA BARQUERA

Investigador principal

Departamento de Psiquiatría

Presente.-

Estimado Dr. Ontiveros:

En respuesta a su solicitud con número de Ingreso PI18-00150 con fecha del **21 de Mayo del 2018**, recibida en las Oficinas de la Secretaría de Investigación Clínica de la Subdirección de Investigación, se extiende la siguiente **DICTAMEN FAVORABLE** con fundamento en los artículos 4º párrafo cuarto y 16 de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos; así como los artículos 14-16, 99 párrafo tercero, 102, 106 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud; así como de los artículos 111, 112 y 119 del Decreto que modifica a la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud publicado el día 2 de abril del 2014; Además Punto 4.4, 4.7, 6.2, 8 de la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos; así como por el Reglamento interno de Investigación de Nuestra Institución.

Se informa que el Comité de Investigación ha determinado que el Protocolo de Investigación clínica abajo mencionado cuenta con la calidad técnica, aspectos metodológicos y mérito científico requeridos.

"Eficacia de L-glutamina para el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada: un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado contra placebo" registrado con la clave PS18-00018.

De igual forma los siguientes documentos:

- Protocolo en extenso, versión 1.1 de fecha 20 de Junio de 2018.

Le reitero que es su obligación presentar a este Comité de Investigación un informe técnico parcial a más tardar el día en que se cumpla el año de emisión de este oficio, así como notificar la conclusión del estudio.

Será nuestra obligación realizar visitas de seguimiento a su sitio de investigación para que todo lo anterior este debidamente consignado. en caso de no apegarse, este Comité tiene la autoridad de suspender temporal o definitivamente la investigación en curso, todo esto con la finalidad de resguardar el beneficio y seguridad de todo el personal y sujetos en investigación.

Atentamente.-

"Alere Flammam Veritatis"

Monterrey, Nuevo León 12 de Noviembre del 2018

DR. C. GUILLERMO ELIZONDO RIOJAS
Presidente del Comité de Investigación

Comité de Investigación

Av. Francisco I. Madero y Av. Gonzalitos s/n, Col. Mitras Centro, C.P. 64460, Monterrey, N.L. México
Teléfonos: 81 8329 4050, Ext. 2870 a 2874. Correo Electrónico: investigacionclinica@meduanl.com



Septiembre 18, 2017

APÉNDICE C

FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del Estudio	Eficacia de L-glutamina para el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada: un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado contra placebo.
Nombre del Investigador Principal	Dr. med. Alfonso Ontiveros Sánchez de la Barquera.
Servicio / Departamento	Departamento de Psiquiatría.
Teléfono de Contacto	(81) 8333-0765 y 8335-2355.
Persona de Contacto	Dr. med. Alfonso Ontiveros Sánchez de la Barquera.
Versión de Documento	2.1
Fecha de Documento	4 de agosto de 2018.

Usted ha sido invitado(a) a participar en un estudio de investigación. Este documento contiene información importante acerca del propósito del estudio, lo que Usted hará si decide participar, y la forma en que nos gustaría utilizar su información personal y la de su salud.

Puede contener palabras que Usted no entienda. Por favor solicite a su médico o al personal del estudio que le explique cualquier palabra o información que no le quede clara.

¿CUÁL ES EL PROPÓSITO DEL ESTUDIO?

El objetivo de este proyecto es el de estudiar los efectos medicamentosos del aminoácido L-glutamina sobre los síntomas de ansiedad en el trastorno de ansiedad generalizada, ya sea como único medicamento administrado o como complemento al tratamiento con otros medicamentos. La L-glutamina es una sustancia natural, un aminoácido, común en varios alimentos al que se le han descrito propiedades medicamentosas que disminuyen la ansiedad. Con este estudio se desea demostrar que estas propiedades son útiles en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada y estudiar al mismo tiempo los posibles efectos negativos. Los datos de esta investigación serán utilizados para ofrecer opciones más seguras en el tratamiento de la ansiedad y del trastorno de ansiedad generalizada.

¿CUÁL SERÁ LA DURACIÓN DEL ESTUDIO Y CUÁNTOS PARTICIPANTES HABRÁ EN ESTE ESTUDIO?

La duración total del estudio será de aproximadamente 2 años. Sin embargo, su participación durará un máximo de 8 semanas durante las cuales usted deberá asistir semanalmente o cada 2 semanas a entrevistas con el médico, las visitas tendrán una duración aproximada de entre 30 y 45 minutos. Se espera que este estudio incluya a 66 participantes.

¿CUÁLES SON LOS REQUISITOS QUE SE TOMARÁN EN CUENTA PARA MI PARTICIPACIÓN?

Los pacientes que decidan participar en este estudio deberán tener el diagnóstico de trastorno de ansiedad generalizada y se encontrarán sin tratamiento o recibiendo antidepresivos y/o benzodiacepinas permitidas. Todos los participantes deberán tener una edad igual o mayor a 18 años.

¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO DEL ESTUDIO?

Si decide participar en el estudio recibirá la sustancia L-glutamina o placebo -el placebo es una sustancia química sin actividad para el tratamiento de la enfermedad que usted padece-. Si usted se encuentra recibiendo antidepresivos y/o benzodiacepinas permitidas, el tratamiento con L-glutamina o placebo se agregará al tratamiento que usted ya se encuentra llevando y este tratamiento no deberá de ser modificado durante el estudio. Si usted no está recibiendo un tratamiento para el trastorno de ansiedad generalizada, sólo se le otorgará L-glutamina o placebo.

Usted podrá recibir L-glutamina o placebo, esto se definirá al azar, que es como lanzar una moneda al aire y recibir el tratamiento dependiendo de si cae águila o sol, y la sustancia que reciba no será cambiada durante todo el estudio. Ni usted ni el investigador sabrá durante el estudio si está recibiendo L-glutamina o placebo.

Se le proporcionará L-glutamina en sobres con 5 gramos de polvo o el equivalente en placebo con la finalidad de estudiar la disminución de las molestias por ansiedad. En cada consulta la dosis de L-glutamina o placebo se podrá aumentar 5 gramos, a criterio del investigador, dependiendo de su tolerabilidad y respuesta. En caso de que usted no se sienta bien con cierta dosis de L-glutamina, se podrá disminuir la dosis en 5 gramos por visita.

Antes de iniciar con estas sustancias usted deberá suspender otros medicamentos psiquiátricos no permitidos en el estudio, si los estaba tomando, hasta que estos sean totalmente eliminados de su organismo. El médico tratante le indicará que medicamentos debe suspender. Los únicos medicamentos permitidos en este estudio son paroxetina, sertralina, citalopram, escitalopram, venlafaxina XR, duloxetina y/o cualquier benzodiacepina; si usted decide participar, deberá suspender, como se ha mencionado, todo medicamento psiquiátrico diferente a los anteriores.

¿CUÁLES SON LOS PROCEDIMIENTOS QUE SE ME REALIZARÁN?

Las visitas y procedimientos de investigación serán realizadas en el Departamento de Psiquiatría del Hospital Universitario de la UANL o en el Instituto de Información e Investigación en Salud Mental A.C., que colabora con este proyecto -ubicado en Doctor Enrique Peña, No. 122, segundo piso, Col. Doctores-. Antes de iniciar el tratamiento, a

criterio del médico se le realizarán exámenes de laboratorio si fuese necesario. Además de esto, los únicos procedimientos que se le realizarán son historia clínica completa, exploración física y, cuestionarios sobre síntomas de ansiedad, depresivos, de calidad del sueño y calidad de vida; algunos de estos cuestionarios los contestará usted mismo y otros se los preguntará directamente un investigador. Los nombres de los cuestionarios son los siguientes: Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional MINI Plus; Escala de Impresión Clínica Global; Escala de Hamilton para la Ansiedad; Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo; Escala para el Trastorno de Ansiedad Generalizada; Escala de Depresión de Montgomery-Asberg; Escala de Efectos Secundarios; Índice de Calidad de Sueño de Pittsburgh; Inventario de Discapacidad de Sheehan; Cuestionario de la Personalidad de Eysenck, subescala neuroticismo.

En la primera visita de seguimiento se le realizará exploración física, se determinará si aún es elegible para entrar al estudio, se le asignará a uno de los dos posibles grupos de tratamiento -es decir a recibir o L-glutamina o placebo-, y se le aplicarán algunas de las encuestas mencionadas anteriormente. En la segunda visita de seguimiento se le realizará exploración física, se le aplicarán algunas de las encuestas mencionadas anteriormente y, de ser necesario, se aumentará la cantidad de medicamento del estudio que usted está tomando. En la tercera visita de seguimiento se le realizará exploración física, se le aplicarán algunas de las encuestas mencionadas anteriormente y, de ser necesario, se aumentará o disminuirá la cantidad de medicamento del estudio que usted está tomando. En la cuarta visita de seguimiento se le realizará exploración física, se le aplicarán algunas de las encuestas mencionadas anteriormente y, de ser necesario, se aumentará o disminuirá la cantidad de medicamento del estudio que usted está tomando. En la quinta visita de seguimiento se le realizará exploración física, se le aplicarán algunas de las encuestas mencionadas anteriormente y, si continúa con síntomas de ansiedad, se aumentará la cantidad de medicamento que usted está tomando; esta será la última ocasión en que pueda aumentarse o disminuirse la cantidad del medicamento del estudio que usted está tomando. En la sexta visita de seguimiento se le realizará exploración física, se le aplicarán algunas de las encuestas mencionadas anteriormente, y se le informará del término de su participación en el estudio y se le recomendará continuar con su tratamiento en el Departamento de Psiquiatría del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" UANL. La última visita tiene como objetivo determinar que su salud esté estable; en esta visita se le realizará exploración física y se le aplicarán algunas de las encuestas mencionadas anteriormente.

¿QUÉ VA A HACER SI USTED DECIDE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?

Antes, durante y, después del tratamiento, usted deberá contestar algunos cuestionarios sobre síntomas de ansiedad, depresivos y de calidad de vida, con el objeto de documentar la presencia y grado de síntomas de ansiedad, así como descartar problemas de depresión y evaluar su calidad de vida actual.

El estudio durará como un máximo 8 semanas durante las cuales usted deberá asistir semanalmente o cada 2 semanas a entrevistas con el médico, las visitas tendrán una duración aproximada de entre 30 y 45 minutos.

¿CUÁLES SON LOS POSIBLES RIESGOS O MOLESTIAS?

L-glutamina es un aminoácido contenido en muchos alimentos. Se ha empleado en dosis de hasta 30 gramos al día para el tratamiento de diversos problemas médicos. En personas sanas no se han encontrado efectos negativos en el estado físico o mental de las personas que lo recibieron; ésto quiere decir que no se han reportado cambios negativos en las condiciones psicológicas, la frecuencia cardíaca, la frecuencia respiratoria, la presión arterial, la temperatura, los ojos, el peso, el funcionamiento del hígado, el funcionamiento del riñón, las células de la sangre y hormonas de la sangre.

Sin embargo, en personas con trastorno de ansiedad generalizada, como usted, existe un estudio que sugiere el desarrollo de síntomas depresivos en pacientes con antecedentes de depresión mayor además de sedación y desinhibición cuando se mezcla con tranquilizantes del tipo de las benzodiacepinas.

¿CUÁLES SON LOS POSIBLES BENEFICIOS PARA USTED O PARA OTROS?

Los pacientes que participen en este estudio se beneficiarán de una evaluación cuidadosa por médicos expertos en el tratamiento de los trastornos de ansiedad y sus complicaciones. Usted podrá discutir con el psiquiatra y su equipo de trabajo sobre todos los problemas relacionados con su tratamiento, su salud física y mental. Los resultados del tratamiento serán así mismo discutidos con usted. Se cree que L-glutamina disminuye la ansiedad, así que usted podría beneficiarse de este efecto de la sustancia. Indirectamente usted ayudará a otras personas que sufren de ansiedad a través de los beneficios que pueda ofrecer el tratamiento en estudio.

Durante el estudio nosotros le proporcionaremos sin costo la medicación del estudio (L-glutamina), el diagnóstico y las entrevistas necesarias.

¿QUÉ OTROS PROCEDIMIENTOS O TRATAMIENTOS PODRÍAN ESTAR DISPONIBLES PARA USTED?

No se incluirán otros tratamientos o procedimientos distintos a los descritos para este estudio. Si durante el estudio su estado se deteriora o hubiera riesgos para su salud (de acuerdo a su evolución clínica), el tratamiento será inmediatamente detenido y se empleará otro tratamiento convencional (medicamento y/o psicoterapia) como alternativas.

¿SU PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO LE GENERARÁ ALGÚN COSTO?

El tratamiento con los antidepresivos y/o benzodiacepinas que usted ya tomaba antes de ingresar al estudio, correrá por parte de usted; la evaluación y tratamiento con L-glutamina



o placebo, serán totalmente cubiertas por este proyecto de investigación sin costo para usted.

¿SE LE PROPORCIONARÁ ALGUNA COMPENSACIÓN ECONÓMICA PARA GASTOS DE TRANSPORTACIÓN?

No se le proporcionará a usted compensación para sus gastos de transportación.

¿RECIBIRÁ ALGÚN PAGO POR SU PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO?

No se le proporcionará a usted pago por participar en este estudio.

¿QUÉ DEBE HACER SI LE PASA ALGO COMO RESULTADO DE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?

Si usted llegará a sufrir una lesión o enfermedad asociada a los procedimientos de este estudio, deberá informar de inmediato a los médicos investigadores para evaluar su caso. Se le ofrecerá tratamiento gratuito para el mismo en el Hospital Universitario de la UANL.

¿CUÁLES SON SUS DERECHOS COMO SUJETO DE INVESTIGACIÓN?

Si usted decide participar en este estudio, tiene derecho a decidir continuar o no en este estudio siendo libre de terminar su participación en cualquier momento. Su decisión de no entrar o no continuar su participación en el estudio no afectará su tratamiento de ninguna manera.

¿PUEDE TERMINAR SU PARTICIPACIÓN EN CUALQUIER MOMENTO DEL ESTUDIO?

Su participación en este estudio es voluntaria. Como participante, usted puede negarse para continuar participando en el estudio en cualquier momento. Para retirarse del estudio por favor contacte el Dr. Luis Armando Centeno Gándara investigador auxiliar este proyecto, al teléfono 3315717716 para discutir las razones de su retiro; como la información obtenida para este estudio es de manera anónima, la que sea recabada hasta el momento de su retiro será utilizada aunque usted haya abandonado el estudio.

¿CÓMO SE PROTEGERÁ LA CONFIDENCIALIDAD DE SUS DATOS PERSONALES Y LA INFORMACIÓN DE SU EXPEDIENTE CLÍNICO?

Si acepta participar en la investigación, el médico del estudio recabará y registrará información personal confidencial acerca de su salud y de su tratamiento. Su nombre y sus datos personales no será conocido fuera de la Institución al menos que lo requiera nuestra Ley.

Usted tiene el derecho de controlar el uso de sus datos personales de acuerdo a la Ley Federal de Protección de datos Personales en Posición de Particulares, así mismo de



solicitar el acceso, corrección y oposición de su información personal. La solicitud será procesada de acuerdo a las regulaciones de protección de datos vigentes. Sin embargo, cierta información no podrá estar disponible hasta que el estudio sea completado, esto con la finalidad de proteger la integridad del Estudio.

La Facultad de Medicina y Hospital Universitario, así como el Investigador serán los responsables de salvaguardar la información de acuerdo con las regulaciones locales.

Usted tiene el derecho de solicitar por escrito al médico un resumen de su expediente clínico y los datos obtenidos de usted en esta investigación.

La información personal acerca de su salud y de su tratamiento del estudio podrá procesarse o transferirse a terceros en otros países para fines de investigación y de reportes de seguridad, incluyendo agencias reguladoras locales (Secretaría de Salud SSA), así como al Comité de Ética en Investigación y al Comité de Investigación de nuestra Institución.

Para los propósitos de este estudio, autoridades sanitarias como la Secretaría de Salud y el Comité de Ética en Investigación y/o el Comité de Investigación de nuestra Institución, podrán inspeccionar su expediente clínico, incluso los datos que fueron recabados antes del inicio de su participación, los cuales pueden incluir su nombre, domicilio u otra información personal.

En caso necesario estas auditorías o inspecciones podrán hacer fotocopias de parte o de todo su expediente clínico. La razón de esto es asegurar que el estudio se está llevando a cabo apropiadamente con la finalidad de salvaguardar sus derechos como sujeto en investigación.

Los resultados de este estudio de investigación podrán presentarse en reuniones o en publicaciones.

La información recabada durante este estudio será recopilada en bases de datos del investigador, los cuales podrán ser usados en otros estudios en el futuro. Estos datos no incluirán información personal confidencial. Se mantendrá el anonimato de su nombre, dirección y teléfono. Su expediente será manejado con un número sin que aparezcan datos personales o confidenciales.

Al firmar este documento, Usted autoriza el uso y revelaciones de la información acerca de su estado de salud y tratamiento identificado en esta forma de consentimiento. No perderá ninguno de sus derechos legales como sujeto de investigación. Si hay cambios en el uso de su información, su médico le informará.



SI TIENE PREGUNTAS O INQUIETUDES ACERCA DE ESTE ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN, ¿A QUIÉN PUEDE LLAMAR?

En caso de tener alguna pregunta relacionada a sus derechos como sujeto de investigación de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario podrá contactar al **Dr. José Gerardo Garza Leal**, presidente del Comité de Ética en Investigación de nuestra Institución o al **Lic. Antonio Zapata de la Riva** en caso de tener dudas en relación a sus derechos como paciente.

Comité de Ética en Investigación del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González".

Av. Francisco I. Madero y Av. Gonzalitos s/n
Col. Mitras Centro, Monterrey, Nuevo León México.
CP 66460
Teléfonos: (81) 83294000 ext. 2870 a 2874
Correo electrónico: investigacionclinica@meduanl.com

En caso de alguna pregunta relacionada al protocolo de investigación podrá contactar al **Dr. med. José Alfonso Ontiveros Sánchez de la Barquera**, investigador principal del protocolo.

Departamento de Psiquiatría del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González".

Av. Francisco I. Madero y Av. Gonzalitos s/n
Col. Mitras Centro, Monterrey, Nuevo León México.
CP 66460
Teléfonos: (81) 8333-0765 y 8335-2355
Correo electrónico: ontiverosalf@gmail.com



RESUMEN CONSENTIMIENTO

PARA LLENAR POR EL SUJETO DE INVESTIGACIÓN

- ☐ Mi participación es completamente voluntaria.
- ☐ Confirmando que he leído y entendido este documento y la información proporcionada del estudio.
- ☐ Confirmando que se me ha explicado el estudio, que he tenido la oportunidad de hacer preguntas y que se me ha dado el tiempo suficiente para decidir sobre mi participación. Sé con quién debo comunicarme si tengo más preguntas.
- ☐ Entiendo que las secciones de mis anotaciones médicas serán revisadas cuando sea pertinente por el Comité de Ética en Investigación o cualquier otra autoridad regulatoria para proteger mi participación en el estudio.
- ☐ Acepto que mis datos personales se archiven bajo códigos que permitan mi identificación.
- ☐ Acepto que mi médico general sea informado de mi participación en este estudio.
- ☐ Acepto que la información acerca de este estudio y los resultados de cualquier examen o procedimiento pueden ser incluidos en mi expediente clínico.
- ☐ Confirmando que se me ha entregado una copia de este documento de consentimiento firmado.

Nombre del Sujeto de Investigación

Firma

Fecha

PRIMER TESTIGO

Nombre del Primer Testigo

Firma

Dirección

Fecha

Relación con el Sujeto de Investigación



SEGUNDO TESTIGO

Nombre del Segundo Testigo

Firma

Dirección

Fecha

Relación con el Sujeto de Investigación

PERSONA QUE OBTIENE CONSENTIMIENTO

He discutido lo anterior y he aclarado las dudas. A mi más leal saber y entender, el sujeto está proporcionando su consentimiento tanto voluntariamente como de una manera informada, y él/ella posee el derecho legal y la capacidad mental suficiente para otorgar este consentimiento.

Nombre de la Persona que obtiene el Consentimiento

Firma

Fecha

APÉNDICE D

LISTA DE COMPROBACIÓN CONSORT 2010



CONSORT 2010 lista de comprobación de la información que hay que incluir al comunicar un ensayo clínico aleatorizado *

Sección/tema	Ítem nº	Ítem de la lista de comprobación	Informado en pagina nº
Título y resumen			
	1a	Identificado como un ensayo aleatorizado en el título	XVI
	1b	Resumen estructurado del diseño, métodos, resultados y conclusiones del ensayo (para una orientación específica, véase "CONSORT for abstracts")	XVI-XVII
Introducción			
Antecedentes y objetivos	2a	Antecedentes científicos y justificación	38-41
	2b	Objetivos específicos o hipótesis	41-45
Métodos			
Diseño del ensayo	3a	Descripción del diseño del ensayo (p. ej., paralelo, factorial), incluida la razón de asignación	46-48
	3b	Cambios importantes en los métodos después de iniciar el ensayo (p. ej., criterios de selección) y su justificación	No aplica
Participantes	4a	Criterios de selección de los participantes	49-53
	4b	Procedencia (centros e instituciones) en que se registraron los datos	53
Intervenciones	5	Las intervenciones para cada grupo con detalles suficientes para permitir la replicación, incluidos cómo y cuándo se administraron realmente	46-48, 58-66
Resultados	6a	Especificación a priori de las variables respuesta (o desenlace) principal(es) y secundarias, incluidos cómo y cuándo se evaluaron	46-48, 58-66
	6b	Cualquier cambio en las variables respuesta tras el inicio del ensayo, junto con los motivos de la(s) modificación(es)	No aplica
Tamaño muestral	7a	Cómo se determinó el tamaño muestral	55-57
	7b	Si corresponde, explicar cualquier análisis intermedio y las reglas de interrupción	No aplica
Aleatorización:			
Generación de la secuencia	8a	Método utilizado para generar la secuencia de asignación aleatoria	58
	8b	Tipo de aleatorización; detalles de cualquier restricción (como bloques y tamaño de los bloques)	58
Mecanismo de ocultación de la asignación	9	Mecanismo utilizado para implementar la secuencia de asignación aleatoria (como contenedores numerados de modo secuencial), describiendo los pasos realizados para ocultar la secuencia hasta que se asignaron las intervenciones	58
Implementación	10	Quién generó la secuencia de asignación aleatoria, quién seleccionó a los participantes y quién asignó los participantes a las intervenciones	58
Enmascaramiento	11a	Si se realizó, a quién se mantuvo cegado después de asignar las intervenciones (p. ej., participantes, cuidadores, evaluadores del resultado) y de qué modo	58
	11b	Si es relevante, descripción de la similitud de las intervenciones	59

Métodos estadísticos	12a	Métodos estadísticos utilizados para comparar los grupos en cuanto a la variable respuesta principal y las secundarias	66-67
	12b	Métodos de análisis adicionales, como análisis de subgrupos y análisis ajustados	66-67
Resultados			
Flujo de participantes (se recomienda encarecidamente un diagrama de flujo)	13a	Para cada grupo, el número de participantes que se asignaron aleatoriamente, que recibieron el tratamiento propuesto y que se incluyeron en el análisis principal	69-72
	13b	Para cada grupo, pérdidas y exclusiones después de la aleatorización, junto con los motivos	69-72
Reclutamiento	14a	Fechas que definen los períodos de reclutamiento y de seguimiento	53
	14b	Causa de la finalización o de la interrupción del ensayo	72
Datos basales	15	Una tabla que muestre las características basales demográficas y clínicas para cada grupo	75-77
Números analizados	16	Para cada grupo, número de participantes (denominador) incluidos en cada análisis y si el análisis se basó en los grupos inicialmente asignados	77-78
Resultados y estimación	17a	Para cada respuesta o resultado final principal y secundario, los resultados para cada grupo, el tamaño del efecto estimado y su precisión (como intervalo de confianza del 95%)	78-81, 84-85
	17b	Para las respuestas dicotómicas, se recomienda la presentación de los tamaños del efecto tanto absoluto como relativo	82-83
Análisis secundarios	18	Resultados de cualquier otro análisis realizado, incluido el análisis de subgrupos y los análisis ajustados, diferenciando entre los especificados a priori y los exploratorios	85-88
Daños (Perjuicios)	19	Todos los daños (perjuicios) o efectos no intencionados en cada grupo (para una orientación específica, véase "CONSORT for harms")	88-92
Discusión			
Limitaciones	20	Limitaciones del estudio, abordando las fuentes de posibles sesgos, las de imprecisión y, si procede, la multiplicidad de análisis	96-97
Generalización	21	Posibilidad de generalización (validez externa, aplicabilidad) de los hallazgos del ensayo	95-96
Interpretación	22	Interpretación consistente con los resultados, con balance de beneficios y daños, y considerando otras evidencias relevantes	94-95, 97
Otra información			
Registro	23	Número de registro y nombre del registro de ensayos	98-99
Protocolo	24	Dónde puede accederse al protocolo completo del ensayo, si está disponible	99
Financiación	25	Fuentes de financiación y otras ayudas (como suministro de medicamentos), papel de los financiadores	100

* Recomendamos de modo encarecido leer esta lista de comprobación junto con "the CONSORT 2010 Explanation and Elaboration" para aclarar dudas importantes sobre todos los ítems. Si procede, también recomendamos leer las extensiones de CONSORT para ensayos aleatorizados por conglomerados, ensayos de no-inferioridad y equivalencia, tratamientos no farmacológicos, intervenciones de medicamentos herbales y ensayos pragmáticos. Se están preparando otras extensiones: para éstas y para referencias actualizadas relevantes, relacionadas con esta lista de verificación, véase www.consort-statement.org

APÉNDICE E

ENTREVISTA NEUROPSIQUIÁTRICA INTERNACIONAL MINI Plus

M.I.N.I. PLUS

MINI INTERNATIONAL NEUROPSYCHIATRIC INTERVIEW

MINI INTERNACIONAL NEUROPSYCHIATRICA EVALUACION

Versión en Español 5.0.0

USA: D. Sheehan, J. Janavs, R. Baker, K. Harnett-Sheehan, E. Knapp, M. Sheehan
University of South Florida College of Medicine - Tampa

FRANCE: Y. Lecrubier, E. Weiller, T. Heguerta, P. Amorim, L.I. Bonora, J.P. Lépine,
Hôpital de la Salpêtrière - Paris

Versión en español:

L. Ferrando, J. Bobes, J. Gibert
Instituto IAP - Madrid - España
M. Soto, O. Soto

University of South Florida - Tampa-USA
Asesores de traducción: L. Franco-Alfonso, L. Franco, C. Santana

© Copyright 1992-2004 Sheehan DV & Lecrubier Y

Todos los derechos están reservados. Ninguna parte de este documento puede ser reproducida o transmitida en forma alguna, ni por cualquier medio electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias y sistemas informáticos, sin previa autorización escrita de los autores. Investigadores y clínicos que trabajen en instituciones públicas o lugares no lucrativos (incluyendo universidades, hospitales no lucrativos e instituciones gubernamentales) pueden hacer copias del M.I.N.I. para su uso personal.

Nombre del paciente:	_____	Número de protocolo:	_____
Fecha de nacimiento:	_____	Hora en que inició la entrevista:	_____
Nombre del entrevistador:	_____	Hora en que terminó la entrevista:	_____
Fecha de la entrevista:	_____	Duración total:	_____

MÓDULOS	PERÍODO EXPLORADO	CUMPLE LOS CRITERIOS	DSM-IV	ICD-10
A EPISODIO DEPRESIVO MAYOR	Actual (2 semanas)	<input type="checkbox"/>	296.20-296.26 Único	F32.x
	Pasado	<input type="checkbox"/>	296.30-296.36 Recidivante	F33.x
TRASTORNO DEL ESTADO DEL ÁNIMO DEBIDO A UNA ENFERMEDAD MÉDICA	Actual	<input type="checkbox"/>	293.83	F06.xx
	Pasado	<input type="checkbox"/>	293.83	F06.xx
TRASTORNO DEL ESTADO DEL ÁNIMO INDUCIDO POR SUSTANCIAS	Actual	<input type="checkbox"/>	29x.xx	none
	Pasado	<input type="checkbox"/>	29x.xx	none
EDM CON SÍNTOMAS MELANCÓLICOS	Actual (2 semanas)	<input type="checkbox"/>	296.20-296.26 Único	F32.x
			296.30-296.36 Recurrente	F33.x
B TRASTORNO DISTÍMICO	Actual (Últimos 2 años)	<input type="checkbox"/>	300.4	F34.1
	Pasado	<input type="checkbox"/>	300.4	F34.1
C RIESGO DE SUICIDIO	Actual (Último mes)	<input type="checkbox"/>	ninguno	ninguno
	Riesgo: <input type="checkbox"/> Leve <input type="checkbox"/> Moderado <input type="checkbox"/> Alto			
D EPISODIO MANÍACO	Actual	<input type="checkbox"/>	296.00-296.06	F30.x-F31.9
	Pasado	<input type="checkbox"/>	296.00-296.06	F30.x-F31.9
EPISODIO HIPOMANÍACO	Actual	<input type="checkbox"/>	296.80-296.89	F31.8-F31.9/F34.0
	Pasado	<input type="checkbox"/>	296.80-296.89	F31.8-F31.9/F34.0
BIPOLAR II DISORDER	Actual	<input type="checkbox"/>	296.89	F31.8
	Pasado	<input type="checkbox"/>	296.89	F31.8
EPISODIO MANÍACO DEBIDO A UNA ENFERMEDAD MÉDICA	Actual	<input type="checkbox"/>	293.83	F06.30
	Pasado	<input type="checkbox"/>	293.83	F06.30
EPISODIO HIPOMANÍACO DEBIDO A UNA ENFERMEDAD MÉDICA	Actual	<input type="checkbox"/>	293.83	ninguno
	Pasado	<input type="checkbox"/>	293.83	ninguno
EPISODIO MANÍACO INDUCIDO POR SUSTANCIAS	Actual	<input type="checkbox"/>	291.8-292.84	ninguno
	Pasado	<input type="checkbox"/>	291.8-292.84	ninguno
EPISODIO HIPOMANÍACO INDUCIDO POR SUSTANCIAS	Actual	<input type="checkbox"/>	291.8-292.84	ninguno
	Pasado	<input type="checkbox"/>	291.8-292.84	ninguno
E TRASTORNO DE ANGUSTIA	Actual (Último mes)	<input type="checkbox"/>	300.01/300.21	F40.01-F41.0
	De por Vida	<input type="checkbox"/>	300.01/300.21	F40.01-F41.0
TRASTORNO DE ANSIEDAD CON CRISIS DE ANGUSTIA DEBIDO A UNA ENFERMEDAD MÉDICA	Actual	<input type="checkbox"/>	293.89	F06.4
TRASTORNO DE ANSIEDAD CON CRISIS DE ANGUSTIA INDUCIDO POR SUSTANCIAS	Actual	<input type="checkbox"/>	291.8-292.89	ninguno
F AGORAFOBIA	Actual	<input type="checkbox"/>	300.22	F40.00
G FOBIA SOCIAL (Trastorno de Ansiedad Social)	Actual (Último mes)	<input type="checkbox"/>	300.23	F40.1
H FOBIA ESPECÍFICA	Actual	<input type="checkbox"/>	300.29	F40.2
I TRASTORNO OBSESIVO-COMPULSIVO (TOC)	Actual (Último mes)	<input type="checkbox"/>	300.3	F42.8
	Actual	<input type="checkbox"/>	293.89	F06.4
TOC DEBIDO A UNA ENFERMEDAD MÉDICA	Actual	<input type="checkbox"/>	291.8-292.89	none
TOC INDUCIDO POR SUSTANCIAS	Actual	<input type="checkbox"/>	309.81	F43.1
J ESTADO POR ESTRES POSTRAUMÁTICO	Actual (Último mes)	<input type="checkbox"/>	303.9	F10.2x
K DEPENDENCIA DE ALCOHOL	Últimos 12 Meses	<input type="checkbox"/>	303.9	F10.2x
DEPENDENCIA DE ALCOHOL	De por Vida	<input type="checkbox"/>	305.00	F10.1
ABUSO DE ALCOHOL	Últimos 12 Meses	<input type="checkbox"/>	305.00	F10.1
ABUSO DE ALCOHOL	De por Vida	<input type="checkbox"/>	304.00-.90/305.20-.90	F11.0-F19.1
L DEPENDENCIA DE SUSTANCIAS (No-alcohólicas)	Últimos 12 Meses	<input type="checkbox"/>	304.00-.90/305.20-.90	F11.0-F19.1
DEPENDENCIA DE SUSTANCIAS (No-alcohólicas)	De por Vida	<input type="checkbox"/>	304.00-.90/305.20-.90	F11.0-F19.1
ABUSO DE SUSTANCIAS (No-alcohólicas)	Últimos 12 Meses	<input type="checkbox"/>	295.10-295.90/297.1/	F20.xx-F29
ABUSO DE SUSTANCIAS (No-alcohólicas)	De por Vida	<input type="checkbox"/>	297.3/293.81/293.82/	
M TRASTORNOS PSICOTICOS	Actual	<input type="checkbox"/>	293.89/298.8/298.9	
			296.24	F32.3/F33.3
TRASTORNO DEL ESTADO DEL ÁNIMO CON SÍNTOMAS PSICÓTICOS	Actual	<input type="checkbox"/>	295.10-295.60	F20.xx
ESQUIZOFRENIA	De por Vida	<input type="checkbox"/>	295.10-295.60	F20.xx
TRASTORNO ESQUIZOAFECTIVO	Actual	<input type="checkbox"/>	295.70	F25.x
	De por Vida	<input type="checkbox"/>	295.70	F25.x
TRASTORNO ESQUIZOFRENIFORME	Actual	<input type="checkbox"/>	295.40	F20.8
	De por Vida	<input type="checkbox"/>	295.40	F20.8
TRASTORNO PSICÓTICO BREVE	Actual	<input type="checkbox"/>	298.8	F23.80-F23.81
	De por Vida	<input type="checkbox"/>	298.8	F23.80-F23.81

	TRASTORNO DELIRANTE	Actual	<input type="checkbox"/>	297.1	F22.0
		De por Vida	<input type="checkbox"/>	297.1	F22.0
	TRASTORNO PSICÓTICO DEBIDO A UNA ENFERMEDAD MÉDICA	Actual	<input type="checkbox"/>	293.xx	F06.0-F06.2
		De por Vida	<input type="checkbox"/>	293.xx	F06.0-F06.2
	TRASTORNO PSICÓTICO INDUCIDO POR SUSTANCIAS	Actual	<input type="checkbox"/>	291.5-292.12	none
		De por Vida	<input type="checkbox"/>	291.5-292.12	none
	TRASTORNO PSICÓTICO NO ESPECIFICADO	Actual	<input type="checkbox"/>	298.9	F29
		De por Vida	<input type="checkbox"/>	298.9	F29
	TRASTORNO DEL ESTADO DEL ÁNIMO CON SÍNTOMAS PSICÓTICOS	De por Vida	<input type="checkbox"/>		F31.X3/F31.X2/F31.X5
	TRASTORNO DEL ESTADO DEL ÁNIMO NO ESPECIFICADO	De por Vida	<input type="checkbox"/>	296.90	F39
	EPISODIO DEPRESIVO MAYOR CON SÍNTOMAS PSICÓTICOS	Actual	<input type="checkbox"/>	296.24	F33.X3
		Pasado	<input type="checkbox"/>	296.24	F33.X3
	TRASTORNO BIPOLAR I CON SÍNTOMAS PSICÓTICOS	Actual	<input type="checkbox"/>	296.04-296.64	F31.X2/F31.X5
		Pasado	<input type="checkbox"/>	296.04-296.64	F31.X2/F31.X5
N	ANOREXIA NERVIOSA	Actual (Últimos 3 Meses)	<input type="checkbox"/>	307.1	F50.0
O	BULIMIA NERVIOSA	Actual (Últimos 3 Meses)	<input type="checkbox"/>	307.51	F50.2
	BULIMIA NERVIOSA TIPO PURGATIVO	Actual	<input type="checkbox"/>	307.51	F50.2
	BULIMIA NERVIOSA TIPO NO-PURGATIVO	Actual	<input type="checkbox"/>	307.51	F50.2
	ANOREXIA NERVIOSA, TIPO COMPULSIVO/PURGATIVO	Actual	<input type="checkbox"/>	307.1	F50.0
	ANOREXIA NERVIOSA, TIPO RESTRICTIVO	Actual	<input type="checkbox"/>	307.1	F50.0
P	TRASTORNO DE ANSIEDAD GENERALIZADA	Actual (Últimos 6 Meses)	<input type="checkbox"/>	300.02	F41.1
	TRASTORNO DE ANSIEDAD GENERALIZADA DEBIDO A UNA ENFERMEDAD MÉDICA	Actual	<input type="checkbox"/>	293.89	F06.4
	TRASTORNO DE ANSIEDAD GENERALIZADA INDUCIDO POR SUSTANCIAS	Actual	<input type="checkbox"/>	291.8-292.89	none
Q	TRASTORNO ANTISOCIAL de la PERSONALIDAD	De por Vida	<input type="checkbox"/>	301.7	F60.2
R	TRASTORNO DE SOMATIZACIÓN	De por Vida	<input type="checkbox"/>	330.81	F45.0
		Actual	<input type="checkbox"/>		
S	HIPOCONDRIA	Actual	<input type="checkbox"/>	300.7	F45.2
T	TRASTORNO DISMÓRFICO CORPORAL	Actual	<input type="checkbox"/>	300.7	F45.2
U	TRASTORNO POR DOLOR	Actual	<input type="checkbox"/>	300.89/307.8	F45.4
V	TRASTORNO DE LA CONDUCTA (DISOCIAL)	Últimos 12 Meses	<input type="checkbox"/>	312.8	F91.8
W	TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN CON HIPERACTIVIDAD (Niños/Adolescentes)	Actual	<input type="checkbox"/>	314.00/314.01	F90.0/F90.9/
					F98.8
	TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN CON HIPERACTIVIDAD (Adultos)	De por Vida	<input type="checkbox"/>	314.00/314.01	F90.0/F98.8
		Actual	<input type="checkbox"/>		
X	TRASTORNOS ADAPTATIVOS	Actual	<input type="checkbox"/>	309.xx	F43.xx
Y	TRASTORNO DISFÓRICO PREMENSTRUAL	Actual	<input type="checkbox"/>		
Z	TRASTORNO MIXTO DE ANSIEDAD y DEPRESIÓN	Actual	<input type="checkbox"/>		

ADVERTENCIA

AUNQUE EL PACIENTE TENGA UN CLARO ESTRESOR QUE PUEDA AGRAVAR SUS SÍNTOMAS, PRIMERO EXPLORE TODOS LOS OTROS DIAGNÓSTICOS. NUNCA USE EL DIAGNÓSTICO DE TRASTORNO ADAPTATIVO SI LOS SÍNTOMAS DEL PACIENTE CUMPLEN CON LOS CRITERIOS DE CUALQUIERA OTRO DE LOS TRASTORNOS.

INSTRUCCIONES GENERALES

La M.I.N.I. es una entrevista diagnóstica estructurada de breve duración que explora los principales trastornos psiquiátricos del Eje I del DSM-IV y el ICD-10. Estudios de validez y de confiabilidad se han realizado comparando la M.I.N.I. con el SCID-P para el DSM-III-R y el CIDI (una entrevista estructurada desarrollada por la Organización Mundial de Salud para entrevistadores no clínicos para el ICD-10). Los resultados de estos estudios demuestran que la M.I.N.I. tiene un puntaje de validez y confiabilidad aceptablemente alto, pero puede ser administrado en un período de tiempo mucho mas breve (promedio de 18.7 ± 11.6 minutos, media 15 minutos) que los instrumentos mencionados. Puede ser utilizada por clínicos luego de una breve sesión de entrenamiento. Entrevistadores no clínicos deben recibir un entrenamiento mas intenso. La M.I.N.I. Plus es una edición mas detallada de la M.I.N.I. Síntomas que sean mejor explicados por una causa médica o por el uso de alcohol o drogas no deberann de MARCAR se como positivos en la M.I.N.I.

ENTREVISTA:

Para mantener la entrevista lo mas breve posible, informe al paciente que va a realizar una entrevista clínica que es mas estructurada de lo usual, en la cual se le van a hacer unas preguntas precisas sobre sus problemas psicológicos y las cuales requieren unas respuestas de sí o no.

PRESENTACION:

La M.I.N.I. está dividida en módulos identificados por letras, cada una corresponde a una categoría diagnóstica.

☒ comienzo de cada módulo (con excepción del módulo de los trastornos psicóticos), se presentan en un recuadro gris, una o varias preguntas "filtro" correspondientes a los criterios diagnósticos principales del trastorno.

☒ final de cada módulo, una o varias casillas diagnósticas, permiten al clínico indicar si se cumplen los criterios diagnósticos.

CONVENIOS:

Las oraciones escritas en « letra normal » deben ser leídas "palabra por palabra" al paciente de modo a regularizar la evaluación de los criterios diagnósticos.

Las oraciones escritas en « MAYÚSCULAS » no deben de leerse al paciente. Estas son las instrucciones para asistir al entrevistador a calificar los algoritmos diagnósticos.

Las oraciones escritas en « negrita » indican el período de tiempo que se explora. El entrevistador debe leerlas tantas veces como sea necesario. Solo aquellos síntomas que ocurrieron durante el período de tiempo explorado, deben ser considerados al marcar las respuestas.

Respuestas con una flecha encima (➡) indican que no se cumple uno de los criterios necesarios para el diagnóstico. En este caso, el entrevistador debe pasar directamente al final del módulo, circular « NO » en todas las casillas diagnósticas y continuar con el siguiente módulo.

Cuando los términos estan separados por una barra(/) el entrevistador debe leer solo aquellos síntomas presentados por el paciente (por ejemplo, las preguntas, M20-M23).

Frases en (paréntesis) son ejemplos clínicos de los síntomas evaluados. Pueden leerse para aclarar la pregunta

INSTRUCCIONES DE ANOTACIÓN:

Todas las preguntas deben ser marcadas. La anotación se hace a la derecha de la pregunta con un círculo SÍ o NO.

El clínico debe asegurarse que cada dimensión de la pregunta haya sido tomada en cuenta por el paciente (por ejemplo, período de tiempo, frecuencia, severidad, alternativas y/o).

Los síntomas que son mejor explicados por una causa médica o por el uso de alcohol o drogas no deben marcarse sí, en la M.I.N.I. La M.I.N.I. Plus tiene preguntas que explora estos problemas.

Para preguntas, sugerencias, sesiones de entrenamiento, o información acerca de los últimos cambios en la M.I.N.I. se puede comunicar con:

David V Sheehan, M.D., M.B.A.
University of South Florida
Institute for Research in Psychiatry
3515 East Fletcher Avenue
Tampa, FL USA 33613-4788
tel : +1 813 974 4544
fax : +1 813 947 4575
e-mail : dsheehan@hsc.usf.edu

Yves Lecrubier, M.D. / Thierry Hergueta, M.S.
INSERM U302
Hôpital de la Salpêtrière
47, boulevard de l'Hôpital
F. 75651 PARIS
FRANCE
tel : +33 (0) 1 42 16 16 59
fax : +33 (0) 1 45 85 28 00
e-mail : hergueta@ext.jussieu.fr

Laura Ferrando, MD
IAP
Velazquez 156,
28.002 Madrid, España
Tfn.: +91 5644718
Fax : +91 4115432
e-mail: iap@lander.es

Marelli Soto, M.D.
University of South Florida
3515 East Fletcher Avenue
Tampa, FL USA 33613-4788
tel : +1 813 974 4544
fax : +1 813 974 4575
e-mail: mon0619@aol.com

A. EPISODIO DEPRESIVO MAYOR

(➡ SIGNIFICA: IR A LAS CASILLAS DIAGNÓSTICAS, CIRCULAR NO EN CADA UNA Y CONTINUAR CON EL SIGUIENTE MÓDULO)

PARA PACIENTES QUE PAREZCEN ESTAR PSICÓTICOS ANTES DE COMENZAR LA ENTREVISTA, O DE LOS QUE SE SOSPECHE QUE TENGAN ESQUIZOFRENIA, POR FAVOR SIGA EL SIGUIENTE ORDEN PARA ADMINISTRAR LOS MÓDULOS.

- 1) PARTE 1 DEL MÓDULO M (TRASTORNOS PSICÓTICOS M1-M18).
- 2) SECCIONES A-D (DEPRESIÓN A (HIPO)MANÍACO).
- 3) PARTE 2 MÓDULO M (TRASTORNOS PSICÓTICOS M19-M23).
- 4) TODOS LOS DEMÁS MÓDULOS EN LA SECUENCIA USUAL.

SI EL MÓDULO M YA HA SIDO EXPLORADO Y HA IDENTIFICADO SÍNTOMAS PSICÓTICOS (M1 A M10B), EXAMINE CADA RESPUESTA POSITIVA A LAS SIGUIENTES PREGUNTAS SI LOS SÍNTOMAS DE DEPRESIÓN NO SON MEJOR EXPLICADOS POR LA PRESENCIA DE UN TRASTORNO PSICÓTICO Y CODIFIQUE DE ACUERDO.

A1	a.	¿Alguna vez, se ha sentido consistentemente deprimido o decaído la mayor parte del día, casi todos los días, por un período de por lo menos dos semanas?	NO	SÍ
		SI A1a = SÍ:		
	b.	¿En las últimas dos semanas, se ha sentido deprimido o decaído la mayor parte del día, casi todos los días?	NO	SÍ
A2	a.	¿Alguna vez, ha perdido el interés en la mayoría de las cosas o ha disfrutado menos de las cosas que usualmente le agradaban por un período de por lo menos dos semanas?	NO	SÍ
		SI A2a = SÍ		
	b.	¿En las últimas dos semanas, ha perdido el interés en la mayoría de las cosas o ha disfrutado menos de las cosas que usualmente le agradaban?	NO	SÍ
		➡		
		¿MARCÓ SÍ EN A1a O EN A2a?	NO	SÍ

SI ESTÁ DEPRIMIDO EN LA ACTUALIDAD (A1b O A2b = SÍ): EXPLORE ÚNICAMENTE EL EPISODIO ACTUAL
SI NO: EXPLORE EL EPISODIO PASADO MAS SINTOMÁTICO

A3	En las últimas dos semanas, cuando se sentía deprimido o sin interés en las cosas:		Episodio Actual		Episodio Pasado	
	a	¿Disminuyó o aumentó su apetito casi todos los días? ¿Perdió o ganó peso sin intentarlo (ej. variaciones en el último mes de \pm 5% de su peso corporal ó \pm 8 libras ó \pm 3.5 kgr., para una persona de 160 libras/ 70 kgr.)? MARCAR SÍ, SI CONTESTÓ SÍ EN ALGUNA	NO	SÍ	NO	SÍ
	b	¿Tenía dificultad para dormir casi todas las noches (dificultad para quedarse dormido, se despertaba a media noche, se despertaba temprano en la mañana o dormía excesivamente)?	NO	SÍ	NO	SÍ
	c	¿Casi todos los días, hablaba o se movía usted más lento de lo usual, o estaba inquieto o tenía dificultades para permanecer tranquilo?	NO	SÍ	NO	SÍ
	d	¿Casi todos los días, se sentía la mayor parte del tiempo fatigado o sin energía?	NO	SÍ	NO	SÍ
	e	¿Casi todos los días, se sentía culpable o inútil?	NO	SÍ	NO	SÍ

SI A3e = SÍ: PIDA UN EJEMPLO.

LOS EJEMPLOS SON CONSISTENTES CON IDEAS DELIRANTES. ☐ NO ☐ SÍ

- | | | | | | |
|----|---|----|----|----|----|
| f | ¿Casi todos los días, tenía dificultad para concentrarse o tomar decisiones? | NO | SÍ | NO | SÍ |
| g | ¿En varias ocasiones, deseó hacerse daño, se sintió suicida, o deseó estar muerto? | NO | SÍ | NO | SÍ |
| | | → | | | |
| A4 | ¿MARCÓ SÍ EN 3 O MAS RESPUESTAS DE A3 (O 4 RESPUESTAS DE A3, SI MARCÓ NO EN A1a O A2a PARA EPISODIO PASADO O SI MARCÓ NO EN A1b OR A2b PARA EPISODIO ACTUAL)? | NO | SÍ | NO | SÍ |

VERIFIQUE QUE LOS SINTOMAS MARCA DOS COMO POSITIVOS OCURRIERON DURANTE EL MISMO PERIODO DE 2 SEMANAS.

SI MARCÓ NO EN A4 PARA EPISODIO ACTUAL ENTONCES EXPLORE DE A3a A A3g PARA EL EPISODIO PASADO MAS SINTOMATICO.

- | | | | | |
|------|--|---|----|----|
| A5 | ¿Estos síntomas depresivos le causaron un malestar significativo o dificultaron su capacidad laboral, social, o de alguna otra forma importante? | → | NO | SÍ |
| A6 | ¿Estos síntomas se deben totalmente a la pérdida de un ser querido (duelo) y son similares en gravedad, nivel de deterioro y duración, a lo que padecerían la mayoría de las personas en circunstancias similares? | | | |
| | ¿SE HA EXCLUÍDO UN DUELO NO COMPLICADO? | → | NO | SÍ |
| A7 a | ¿Había tomado algún tipo de droga o medicamento, justo antes del comienzo de estos síntomas? | | | |
| | <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí | | | |
| b | ¿Había padecido alguna enfermedad médica, justo antes del comienzo de estos síntomas? | | | |
| | <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí | | | |

A JUICIO DEL ENTREVISTADOR/A: ¿ES ALGUNA DE ESTAS POSIBLEMENTE LA CAUSA DIRECTA DE LA DEPRESIÓN DEL PACIENTE? SI ES NECESARIO HAGA PREGUNTAS ADICIONALES.

A7 (RESUMEN): ¿SE HA DESCARTADO ALGUNA CAUSA ORGÁNICA? NO SÍ INCIERTO

- A8 MARCAR SÍ, SI A7 (RESUMEN) = SÍ O INCIERTO.
ESPECIFIQUE SI EL EPISODIO ES ACTUAL O PASADO.

	NO	SÍ
Episodio Depresivo Mayor		
Actual		<input type="checkbox"/>
Pasado		<input type="checkbox"/>

- A9 MARCAR SÍ, SI A7b = SÍ Y A7 (RESUMEN) = NO.
ESPECIFIQUE SI EL EPISODIO ES ACTUAL O PASADO.

	NO	SÍ
Trastorno del Estado del Ánimo Debido a una enfermedad médica		
Actual		<input type="checkbox"/>
Pasado		<input type="checkbox"/>

A10 MARCAR SÍ, SI A7a = SÍ Y A7 (RESUMEN) = NO.
 ESPECIFIQUE SI EL EPISODIO ES ACTUAL O PASADO.

NO	SÍ
Trastorno del Estado del Ánimo Inducido por sustancias	
Actual	<input type="checkbox"/>
Pasado	<input type="checkbox"/>

CRONOLOGÍA

- A11 ¿Que edad tenía cuando comenzó a tener síntomas de depresión?
- A12 ¿A lo largo de su vida cuántas veces ha tenido estos síntomas depresivos (diariamente por al menos 2 semanas)?

☐ edad

☐

EPISODIO DEPRESIVO MAYOR CON SÍNTOMAS MELANCÓLICOS (opcional)

(⇒ SIGNIFICA: IR A LA CASILLA DIAGNÓSTICA, PONER UN CÍRCULO NO Y CONTINUAR CON EL SIGUIENTE MÓDULO)

SI EL PACIENTE MARCA POSITIVO PARA UN EPISODIO DEPRESIVO MAYOR ACTUAL (A8 = SÍ, ACTUAL), EXPLORAR LO SIGUIENTE:

A13 a	¿MARCÓ SÍ EN A2?	NO	SÍ
b	¿Durante el período mas grave del episodio depresivo actual, perdió la capacidad de reaccionar a las cosas que previamente le daban placer o le animaban?	NO	SÍ
SI NO, VERIFIQUE LA RESPUESTA PREGUNTANDO:			
	¿Cuando algo bueno le sucede, falla en hacerlo sentirse mejor aunque sea temporalmente?	⇒ NO	SÍ
	¿MARCÓ SÍ EN A13a o A13b?		

A14 Durante las últimas dos semanas, cuando se sintió deprimido o sin interés en la mayoría de las cosas:

- | | | | |
|---|--|----|----|
| a | ¿Se sentía deprimido de una manera diferente a la forma de sentir cuando alguien cercano a usted se ha muerto? | NO | SÍ |
| b | ¿Casi todos los días, por lo regular se sentía peor en las mañanas? | NO | SÍ |
| c | ¿Casi todos los días, se despertaba por lo menos dos horas antes de su hora habitual, y tenía dificultades para quedarse dormido otra vez? | NO | SÍ |
| d | ¿MARCÓ SÍ EN A3c (RETARDACIÓN O AGITACIÓN PSICOMOTORA)? | NO | SÍ |
| e | ¿MARCÓ SÍ EN A3a (ANOREXIA O PÉRDIDA DE PESO)? | NO | SÍ |
| f | ¿Se sentía excesivamente culpable, o era su sentimiento de culpa fuera de lo normal proporcion a la realidad de la situación? | NO | SÍ |

¿MARCÓ SÍ EN 3 O MÁS RESPUESTAS DE A14?

NO	SÍ
Episodio Depresivo Mayor con Síntomas Melancólicos Actual	

SUBTIPOS DE EPISODIO DEPRESIVO MAYOR

- Leve
- Moderado
- Grave sin síntomas psicóticos
- Grave con síntomas psicóticos
- En remisión parcial
- En remisión total
- Crónico
- Con síntomas catatónicos
- Con síntomas melancólicos
- Con síntomas atípicos
- Con inicio en el postparto
- Con patrón estacional
- Con recuperación interepisódica total
- Sin recuperación interepisódica parcial

Marque todas las que apliquen.

- ☐ 296.21/296.31
- ☐ 296.22/296.32
- ☐ 296.23
- ☐ 296.24
- ☐ 296.25
- ☐ 296.26
- ☐
- ☐
- ☐
- ☐
- ☐
- ☐
- ☐

SI A8 O A9 O A10 = SÍ, SALTE A RIESGO DE SUICIDIO ➡

B. TRASTORNO DISTÍMICO

(➡ SIGNIFICA: IR A LA CASILLA DIAGNÓSTICA, CIRCULAR NO Y CONTINUAR CON EL SIGUIENTE MÓDULO)

Si en la actualidad los síntomas del paciente cumplen con los criterios para un episodio depresivo mayor, NO explore distimia actual, pero sí explore distimia en el PASADO. Asegúrese de que la distimia pasada explorada no es uno de los episodios de depresión mayor, y que ocurrió separada de cualquier episodio de depresión mayor por al menos dos meses de completa remisión. [APLIQUE ESTA REGLA SOLO SI ESTÁ INTERESADO EN EXPLORAR DEPRESIÓN DOBLE.]

ESPECIFIQUE QUE PERÍODO DE TIEMPO ES EXPLORADO:

- ☐ Actual
- ☐ Pasado

B1	¿En los últimos dos años, se ha sentido triste, desanimado o deprimido la mayor parte del tiempo? (O SI EXPLORA DISTIMIA PASADA: "¿En el pasado, se ha sentido triste, desanimado o deprimido por dos años consecutivos?")	➡ NO	SÍ	22
B2	¿Durante este tiempo, ha habido algún período de dos meses o más, en el que se ha sentido bien?	NO	SÍ	23
B3	Durante este período en el que se sintió deprimido la mayor parte del tiempo:			
a	¿Cambió su apetito de una manera significativa?	NO	SÍ	24
b	¿Tuvo dificultad para dormir, o durmió en exceso?	NO	SÍ	25
c	¿Se sintió cansado o sin energía?	NO	SÍ	26
d	¿Perdió la confianza en sí mismo?	NO	SÍ	27

e	¿Tuvo dificultades para concentrarse o para tomar decisiones?	NO	SÍ	28
f	¿Tuvo sentimientos de desesperanza?	NO	SÍ	29
	¿MARCÓ SÍ EN 2 O MÁS RESPUESTAS DE B3?	NO	SÍ	
B4	¿Estos síntomas de depresión , le causaron gran angustia o han interferido con su función en el trabajo, socialmente o de otra manera importante?	NO	SÍ	30
B5	¿Usaba drogas o medicamentos antes del comienzo de los síntomas? ¿Padecía de alguna condición antes del comienzo de los síntomas? A JUICIO DEL ENTREVISTADOR/A: ¿ES ALGUNA DE ESTAS POSIBLEMENTE LA CAUSA DIRECTA DE LA DEPRESIÓN DEL PACIENTE?			
	¿SE HA DESCARTADO UNA CAUSA ORGÁNICA?	NO	SÍ	31

¿MARCÓ SÍ EN B5?

CRONOLOGÍA

NO	SÍ
TRASTORNO DISTÍMICO	
Actual	<input type="checkbox"/>
Pasado	<input type="checkbox"/>

B6 ¿Qué edad tenía cuando comenzó a tener los síntomas de depresión por dos años consecutivos? edad 32

C. RIESGO DE SUICIDIO

Durante este último mes:

C1	¿Ha pensado que estaría mejor muerto, o ha deseado estar muerto?	NO	SÍ	1
C2	¿Ha querido hacerse daño?	NO	SÍ	2
C3	¿Ha pensado en suicidarse?	NO	SÍ	3
C4	¿Ha planeado en como suicidarse?	NO	SÍ	4
C5	¿Ha intentado suicidarse?	NO	SÍ	5

En el transcurso de su vida:

C6	¿Alguna vez ha intentado suicidarse?	NO	SÍ	6
----	--------------------------------------	----	----	---

¿MARCÓ SÍ EN POR LO MENOS 1 RESPUESTA?

SI AFIRMATIVO, SUME EL NÚMERO TOTAL DE PUNTOS DE LAS RESPUESTAS (C1-C6) MARCAR CON UN CIRCULO "SÍ" Y ESPECIFICAR EL NIVEL DE RIESGO DE SUICIDIO

NO	SÍ
RIESGO DE SUICIDIO	
1-5 puntos	Leve <input type="checkbox"/>
6-9 puntos	Moderado <input type="checkbox"/>
≥10 puntos	Alto <input type="checkbox"/>

D. EPISODIO (HIPO) MANÍACO

(→ SIGNIFICA: IR A LAS CASILLAS DIAGNÓSTICAS, CIRCULAR NO EN CADA UNA Y CONTINUAR CON EL SIGUIENTE MÓDULO)

PARA PACIENTES QUE PARECEN ESTAR PSICÓTICOS ANTES DE COMENZAR LA ENTREVISTA, O DE LOS QUE SE SOSPECHE QUE TENGAN ESQUIZOFRENIA, POR FAVOR SIGA EL SIGUIENTE ORDEN PARA ADMINISTRAR LOS MÓDULOS.

- 1) PARTE 1 DEL MÓDULO M (TRASTORNOS PSICÓTICOS M1-M18).
- 2) SECCIONES A-D (DEPRESIÓN A (HIPO)MANÍACO).
- 3) PARTE 2 MÓDULO M (TRASTORNOS PSICÓTICOS M19-M23).
- 4) TODOS LOS DEMÁS MÓDULOS EN LA SECUENCIA USUAL.

SI EL MÓDULO M YA HA SIDO EXPLORADO Y HA IDENTIFICADO SÍNTOMAS PSICÓTICOS (M1 A M10B), EXAMINE CADA RESPUESTA POSITIVA A LAS SIGUIENTES PREGUNTAS SI LOS SÍNTOMAS (HIPO)MANÍACOS NO SON MEJOR EXPLICADOS POR LA PRESENCIA DE UN TRASTORNO PSICÓTICO Y MARQUE DE ACUERDO.

D1	a	¿Alguna vez, ha tenido un período de tiempo en el que se ha sentido exaltado, eufórico, o tan lleno de energía, o seguro de sí mismo, que esto le ha ocasionado problemas u otras personas han pensado que usted no estaba en su estado habitual? (No considere períodos en el que estaba intoxicado con drogas o alcohol)	NO	SÍ	1
SI AFIRMATIVO EN D1a:					
	b	¿Actualmente se siente "exaltado", "eufórico", o lleno de energía?	NO	SÍ	2
SI EL PACIENTE PARECE CONFUNDIDO O NO ENTIENDE A LO QUE SE REFIERE CON "EXALTADO" O "EUFORICO", CLARIFIQUESELO DE LA SIGUIENTE MANERA: LO QUE QUEREMOS DECIR CON "EXALTADO" O "EUFORICO" ES; UN ESTADO DE SATISFACCION ALTO, LLENO DE ENERGIA, EN EL QUE SE NECESITA DORMIR MENOS, EN EL QUE LOS PENSAMIENTOS SE ACELERAN, EN EL QUE SE TIENEN MUCHAS IDEAS, EN EL QUE AUMENTA LA PRODUCTIVIDAD, LA CREATIVIDAD, LA MOTIVACION O EL COMPORTAMIENTO IMPULSIVO.					
D2	a	¿Ha estado usted alguna vez persistentemente irritado por varios días, de tal manera que tenía discusiones, peleaba o le gritaba a personas fuera de su familia? ¿Ha notado usted, o los demás, que ha estado mas irritable o que reacciona de una manera exagerada, comparado a otras personas en situaciones que incluso usted creía justificadas?	NO		3
SI AFIRMATIVO EN D2a:					
	b	¿Actualmente se siente excesivamente irritable?	NO	SÍ	4
		¿MARCÓ SÍ EN D1a O EN D2a?	NO	SÍ	

D3 SI D1b O D2b = SÍ: EXPLORAR SOLAMENTE EL EPISODIO ACTUAL
SI D1b O D2b = NO: EXPLORAR EL EPISODIO PASADO MAS SINTOMÁTICO

Durante el tiempo en el que se sentía exaltado, lleno de energía, o irritable notó qué:

	Episodio Actual		Episodio Pasado			
a	¿Sentía que podía hacer cosas que otros no podían hacer, o que usted era una persona especialmente importante?	NO	SÍ	NO	SÍ	5
	SI SI, PIDA EJEMPLOS. LOS EJEMPLOS SON CONSISTENTES CON UNA IDEA DELIRANTE. <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí					
b	¿Necesitaba dormir menos (ej. se sentía descansado con pocas horas de sueño)?	NO	SÍ	NO	SÍ	6
c	¿Hablaba usted sin parar o tan deprisa que los demás tenían dificultad para entenderle?	NO	SÍ	NO	SÍ	7
d	¿Sus pensamientos pasaban tan deprisa por su cabeza que tenía dificultades para seguirlos?	NO	SÍ	NO	SÍ	8
e	¿Se distraía tan fácilmente, que la menor interrupción le hacía perder el hilo de lo que estaba haciendo o pensando?	NO	SÍ	NO	SÍ	9
f	¿Estaba tan activo, tan inquieto físicamente que los demás se preocupaban por usted?	NO	SÍ	NO	SÍ	10
g	¿Quería involucrarse en actividades tan placenteras, que ignoró los riesgos o consecuencias (por ejemplo, se embarcó en gastos descontrolados, condujo imprudentemente, o mantuvo actividades sexuales indiscretas)?	NO	SÍ	NO	SÍ	11

D3 (RESUMEN): ¿MARCÓ SÍ EN 3 O MAS RESPUESTAS DE D3?
(o 4 si D1a ES NO PARA EPISODIO PASADO O D1b ES NO PARA EPISODIO ACTUAL)?
REGLA: EXALTADO/EUFORICO REQUIERE SOLAMENTE TRES SINTOMAS DE D3 MIENTRAS
QUE ESTADO DEL ANIMO IRRITABLE POR SI SOLO REQUIERE 4 DE LOS SINTOMAS DE D3.

NO SÍ NO SÍ

VERIFIQUE SI LOS SINTOMAS OCURRIERON DURANTE EL MISMO PERIODO TIEMPO.

- D4 a ¿Había tomado algún tipo de droga o medicamento, justo antes del comienzo de estos síntomas?
☐ No ☐ Sí
- b ¿Había padecido de alguna enfermedad médica, justo antes del comienzo de estos síntomas?
☐ No ☐ Sí

A JUICIO DEL ENTEVISTADOR/A¹²³: ¿ES ALGUNA DE ESTAS POSIBLEMENTE LA CAUSA DIRECTA DEL EPISODIO (HIPO)MANÍACO DEL PACIENTE? SI ES NECESARIO HAGA PREGUNTAS ADICIONALES.

D4 (RESUMEN): ¿SE HA DESCARTADO UNA CAUSA ORGÁNICA? NO SÍ INCIERTO 12

D5 ¿Duraron estos síntomas por menos una semana y le causaron problemas que estaban fuera de su control, en la casa, en el trabajo, en la escuela, o fué usted hospitalizado a causa de estos problemas? NO SÍ NO SÍ 13

SI MARCÓ NO EN D5 PARA EPISODIO ACTUAL, ENTONCES EXPLORE D3, D4 Y D5 PARA EL EPISODIO PASADO MAS SINTOMÁTICO.

D6

SI D3 (RESUMEN) = SÍ Y D4 (RESUMEN) = SÍ O INCIERTO Y D5 = NO, Y NO DESCRIBIÓ UNA IDEA DELIRANTE EN D3a, MARQUE SÍ PARA EPISODIO HIPOMANÍACO.

ESPECIFIQUE SI EL EPISODIO IDENTIFICADO ES ACTUAL O PASADO.

NO	SÍ
EPISODIO HIPOMANÍACO	
Actual	<input type="checkbox"/>
Pasado	<input type="checkbox"/>

D7 SI D3 (RESUMEN) = SÍ Y D4 (RESUMEN) = SÍ O INCIERTO Y D5 = SÍ O DESCRIBIÓ UNA IDEA DELIRANTE EN D3a, MARQUE SÍ PARA EPISODIO MANÍACO.

ESPECIFIQUE SI EL EPISODIO IDENTIFICADO ES ACTUAL O PASADO.

NO	SÍ
EPISODIO MANÍACO	
Actual	<input type="checkbox"/>
Pasado	<input type="checkbox"/>

D8 MARQUE SÍ, SI D3 (RESUMEN) Y D4b Y D5 = SÍ Y D4 (RESUMEN) = NO

ESPECIFIQUE SI EL EPISODIO IDENTIFICADO ES ACTUAL O PASADO.

NO	SÍ
Episodio (Hipo) Maníaco Debido a una Enfermedad Médica	
Actual	<input type="checkbox"/>
Pasado	<input type="checkbox"/>

D9 MARQUE SÍ, SI D3 (RESUMEN) Y D4a Y D5 = YES Y D4 (RESUMEN) = NO

ESPECIFIQUE SI EL EPISODIO IDENTIFICADO ES ACTUAL O PASADO.

NO	SÍ
Episodio (Hipo) Maníaco Inducido por Sustancias	
Actual	<input type="checkbox"/>
Pasado	<input type="checkbox"/>

SI D8 O D9 = SÍ, PASE AL SIGUIENTE MÓDULO.

SUBTIPOS

Ciclos Rápidos

En los últimos 12 meses, ¿Ha tenido cuatro o más episodios en los cuales se ha alterado su estado de ánimo?

NO	SÍ
Ciclos Rápidos	

Episodio Mixto

SI EL PACIENTE CUMPLE CRITERIOS TANTO DE UN EPISODIO MANÍACO COMO PARA UN EPISODIO DEPRESIVO MAYOR CASI TODOS LOS DÍAS, AL MENOS POR UN PERÍODO DE UNA SEMANA.

NO	SÍ
Episodio Mixto	

Patrón Estacional
EL COMIENZO Y REMISION, O EL CAMBIO DE DEPRESION A MANIACO O
HIPOMANIACO CONSISTENTEMENTE OCURRE EN UNA EPOCA ESPECIFICA DEL
AÑO.

NO SÍ
Con Patrón Estacional

Con recuperación interepisódica total.

¿Se recuperó totalmente entre los dos episodios mas recientes?

NO SÍ
Con Recuperación
Interepisódica Total

CIRCULE UNA

EL EPISODIO MAS RECIENTE ERA MANÍACO / HIPOMANÍACO / MIXTO / DEPRESIVO

SEVERIDAD

X1	Leve	<input type="checkbox"/>
X2	Moderado	<input type="checkbox"/>
X3	Grave sin síntomas psicóticos	<input type="checkbox"/>
X4	Grave con síntomas psicóticos	<input type="checkbox"/>
X5	En remisión parcial	<input type="checkbox"/>
X6	En remisión total	<input type="checkbox"/>

CRONOLOGÍA

D10 ¿Qué edad tenía cuando comenzó a tener síntomas maníacos/hipomaniacos? ☐ edad

D11 ¿Desde el inicio de los síntomas, en cuántas ocasiones tuvo síntomas significativos maníacos/hipomaniacos? ☐

E. TRASTORNO DE ANGUSTIA (TRASTORNO DE ATAQUE DE PANICÓ)

(→ SIGNIFICA: PASAR A E6, E7 Y E8, CIRCULAR NO EN TODAS Y CONTINUAR CON EL SIGUIENTE MÓDULO)

E1	a	¿En más de una ocasión, tuvo una crisis o ataques en los cuales se sintió súbitamente ansioso, asustado, incómodo o inquieto incluso en situaciones en la cual la mayoría de las personas no se sentirían así?	→ NO	SÍ
	b	¿Estas crisis o ataques, alcanzan su máximo nivel en los primeros 10 minutos?	→ NO	SÍ
E2		¿Alguna vez estas crisis o ataques ocurrieron de una manera inesperada o espontánea u ocurrieron de forma inesperada o sin provocación?	→ NO	SÍ
E3		¿Ha tenido una de estas crisis seguida por un período de un mes o más en el que temía que otro episodio recurriera o se preocupaba por las consecuencias de la crisis?	NO	SÍ
E4		Durante la peor crisis que usted puede recordar:		
	a	¿Sentía que su corazón saltaba latidos, latía más fuerte o más rápido?	NO	SÍ
	b	¿Sudaba o tenía las manos húmedas?	NO	SÍ
	c	¿Tenía temblores o sacudidas musculares?	NO	SÍ
	d	¿Sentía la falta de aliento o dificultad para respirar?	NO	SÍ
	e	¿Tenía sensación de ahogo o un nudo en la garganta?	NO	SÍ
	f	¿Notaba dolor o molestia en el pecho?	NO	SÍ
	g	¿Tenía náuseas, molestias en el estómago o diarreas repentinas?	NO	SÍ
	h	¿Se sentía mareado, inestable, aturdido o a punto de desvanecer?	NO	SÍ
	i	¿Le parecía que las cosas a su alrededor eran irreales, extrañas, indiferentes, o no le parecían familiares, o se sintió fuera o separado de su cuerpo o de partes de su cuerpo?	NO	SÍ
	j	¿Tenía miedo de perder el control o de volverse loco?	NO	SÍ
	k	¿Tenía miedo de que se estaba muriendo?	NO	SÍ
	l	¿Tenía alguna parte de su cuerpo adormecida o con hormigueos?	NO	SÍ
	m	¿Tenía una sensación de calor en el cuerpo o en la cara, o escalofríos?	NO	SÍ
		E4 (RESUMEN): ¿MARCÓ SI EN 4 O MAS RESPUESTAS DE E4?	NO	SÍ

E5 a ¿Había tomado algún tipo de droga o medicamento, justo antes del comienzo de estos síntomas?
☐ No ☐ Sí

b ¿Había padecido de alguna enfermedad médica, justo antes del comienzo de estos síntomas?
☐ No ☐ Sí

A JUICIO DEL ENTREVISTADOR/A: ¿ES ALGUNA DE ESTAS POSIBLEMENTE LA CAUSA DIRECTA DEL TRASTORNO DE ANGUSTIA DEL PACIENTE?

E5 (RESUMEN): ¿SE HA DESCARTADO UNA CAUSA ORGÁNICA?
SI MARCÓ NO EN E5 (RESUMEN), SALTE A E9.

NO SÍ

E6 ¿MARCÓ SÍ EN E3 Y E4 (RESUMEN) Y E5 (RESUMEN)?

NO SÍ
TRASTORNO DE
ANGUSTIA
DE POR VIDA

E7 SI E6 = NO, ¿MARCÓ SÍ EN 1, 2 O 3 SÍNTOMAS DE E4a-m?

NO SÍ
CRISIS CON SÍNTOMAS
LIMITADOS
ACTUAL

E8 ¿En el pasado mes, tuvo estas crisis en varias ocasiones (2 o más), seguidas de miedo a que recurrieran?

NO SÍ
TRASTORNO DE
ANGUSTIA
ACTUAL

(SI ESTO ES NEGADO POR EL PACIENTE—VERIFIQUE REPASANDO LOS SÍNTOMAS ENDOSADOS EN E4).

E9 ¿MARCÓ SÍ EN E3 Y E4 (RESUMEN) Y EN E5b
Y MARCÓ NO EN E5 (RESUMEN)?

NO	SÍ
Trastorno de Ansiedad con Crisis de Angustia Debido a una Enfermedad Médica ACTUAL	

E10 ¿MARCÓ SÍ EN E3 Y E4 (RESUMEN) Y EN E5a
Y MARCÓ NO EN E5 (RESUMEN)?

NO	SÍ
Trastorno de Ansiedad con Crisis de Angustia Inducido por Sustancias ACTUAL	

CRONOLOGÍA

E11 ¿Qué edad tenía cuando comenzó a tener los primeros síntomas de crisis de angustia?

☐ edad

E12 ¿Durante el pasado año, qué tanto por ciento del tiempo tuvo síntomas significativos de crisis de angustia o la preocupación de tener otro ataque?

☐

F. AGORAFOBIA

F1	¿Se ha sentido particularmente incómodo o ansioso en lugares o situaciones donde podría tener una crisis o ataque, o síntomas de una crisis como los que acabamos de discutir, o situaciones donde no dispondría de ayuda, o escapar pudiera resultar un tanto difícil: como el estar en una multitud, el permanecer en fila, el estar solo fuera de casa, el permanecer solo en casa, el viajar en autobús, tren o automóvil?	NO	SÍ
----	--	----	----

SI F1 = NO, CIRCULE NO EN F2 Y EN F3.

F2	¿Teme tanto estas situaciones que las evita, sufre a través de ellas o necesita estar acompañado para enfrentarlas?
----	---

F3	¿Actualmente, teme o evita estas situaciones o lugares?	NO	SÍ
----	---	----	----

AGORAFOBIA
ACTUAL

¿MARCÓ SÍ EN AGORAFOBIA?

MARQUE SOLO SI SÍ

F2 <input type="checkbox"/> de por vida	F3 <input type="checkbox"/> actual
E6 <input type="checkbox"/> de por vida	E8 <input type="checkbox"/> actual

¿MARCÓ SÍ EN TRASTORNO DE ANGUSTIA?

F4 a ¿MARCÓ SÍ EN TRASTORNO DE ANGUSTIA, ACTUAL (E8),

Y

MARCÓ NO EN AGORAFOBIA, ACTUAL (F3)?

NO	SÍ
Trastorno de Angustia, Actual sin AGORAFOBIA	

b ¿MARCÓ SÍ EN TRASTORNO DE ANGUSTIA, ACTUAL (E8),

Y

MARCÓ SÍ EN AGORAFOBIA, ACTUAL (F3)?

NO	SÍ
Trastorno de Angustia, Actual con historial de AGORAFOBIA	

c ¿MARCÓ NO EN TRASTORNO DE ANGUSTIA, DE POR VIDA (E6),

Y

MARCÓ SÍ EN AGORAFOBIA, ACTUAL (F3)?

NO	SÍ
AGORAFOBIA, ACTUAL sin historial de Trastorno de Angustia	

- d ¿MARCÓ SÍ EN AGORAFOBIA, ACTUAL (F3),
Y MARCÓ NO EN TRASTORNO DE ANGUSTIA, ACTUAL (E8),
Y MARCÓ SÍ EN TRASTORNO DE ANGUSTIA, DE POR VIDA (E6)?

NO SÍ
AGORAFOBIA, ACTUAL
Sin historial de Trastorno de
Angustia Actual
pero con historial de Trastorno
de Angustia Pasado

- e ¿MARCÓ SÍ EN AGORAFOBIA, ACTUAL (F3),
Y MARCÓ NO EN CRISIS CON SÍNTOMAS LIMITADOS (E7)?

NO SÍ
AGORAFOBIA, ACTUAL
sin historial de
Crisis con Síntomas Limitados

CRONOLOGÍA

- F5 ¿Qué edad tenía cuando comenzó a temer o a evitar estas situaciones (agorafobia)?
F6 ¿Durante el pasado año, por cuantos meses tuvo un miedo significativo o evitó estas situaciones (agorafobia)?

edad

G. FOBIA SOCIAL (Trastorno de Ansiedad Social)

(→ SIGNIFICA: IR A LAS CASILLA DIAGNÓSTICA, CIRCULAR NO Y CONTINUAR CON EL SIGUIENTE MÓDULO)

- G1 ¿En el pasado mes, tuvo miedo o sintió vergüenza de que lo esten observando, de ser el centro de atención o temió una humillación? Incluyendo cosas como el hablar en público, comer en público o con otros, el escribir mientras alguien lo mira o el estar en situaciones sociales.

→ NO SÍ

- G2 ¿Piensa usted que este miedo es excesivo o irracional?

→ NO SÍ

- G3 ¿Teme tanto estas situaciones sociales que las evita, o sufre a través de ellas?

→ NO SÍ

- G4 ¿Este miedo interfiere en su trabajo normal o en el desempeño de sus actividades sociales o es la causa de intensa molestia?

NO SÍ
FOBIA SOCIAL
(Trastorno de Ansiedad Social)
ACTUAL

SUBTIPOS

Temió o evitó 4 o mas situaciones sociales?
SI AFIRMATIVO → fobia social generalizada (trastorno de ansiedad social)
SI NO → fobia social (trastorno de ansiedad social) no generalizada

NO SÍ

CRONOLOGÍA

- G5

¿Qué edad tenía cuando comenzó a temer situaciones sociales?

edad
- G6

¿Durante el pasado año, por cuantos meses tuvo un miedo significativo a situaciones sociales?

H. FOBIA ESPECÍFICA

(⇒ SIGNIFICA: IR A LA CASILLA DIAGNÓSTICA, CIRCULAR NO Y CONTINUAR CON EL SIGUIENTE MÓDULO)

H1	¿El pasado mes, ha sentido un miedo excesivo a las siguientes cosas: a volar, a conducir, a las alturas, a las tormentas, a los animales, a los insectos, o a ver sangre o agujas?	⇒ NO	SÍ
H2	¿Es este temor excesivo o irracional?	⇒ NO	SÍ
H3	¿Teme tanto estas situaciones que las evita o sufre a través de ellas?	⇒ NO	SÍ
H4	¿Este miedo interfiere con su trabajo normal o en su funcionamiento social o es la causa de intensa molestia?	<div>NO SÍ</div> <div>FOBIA ESPECÍFICA</div> <div>ACTUAL</div>	

CRONOLOGÍA

- H5

¿Qué edad tenía cuando comenzó a temer o a evitar esta situación?

edad
- H6

¿Durante el pasado año, cuantas veces ha temido esta situación?

I. TRASTORNO OBSESIVO-COMPULSIVO

(➡ SIGNIFICA: IR A LAS CASILLAS DIAGNÓSTICAS, CIRCULAR NO EN CADA UNA Y CONTINUAR CON EL SIGUIENTE MÓDULO)

- I1 ¿Este último mes, ha estado usted molesto con pensamientos recurrentes, impulsos o imágenes no deseadas, desagradables, inapropiadas, intrusas o angustiosas? (ej. la idea de estar sucio, contaminado o tener microbios, o miedo de contaminar a otros, o temor de hacerle daño a alguien sin querer, o temor que actuaría en forma impulsiva, o tiene temores o supersticiones de ser el responsable de que las cosas vayan mal, o se obsesiona con pensamientos imágenes o impulsos sexuales; o acumula o colecciona sin control, o tiene obsesiones religiosas.)
- NO SÍ
➡ Ir a I4
- (NO INCLUIR PREOCUPACIONES EXCESIVAS POR PROBLEMAS DE LA VIDA COTIDIANA. NO INCLUIR OBSESIONES DIRECTAMENTE RELACIONADAS CON TRASTORNOS ALIMENTICIOS, CONDUCTAS SEXUALES, PROBLEMAS PATOLÓGICOS RELACIONADOS CON EL JUEGO, ALCOHOL O ABUSO DE DROGAS, PORQUE EL PACIENTE PUDIERA DERIVAR PLACER DE LA ACTIVIDAD Y PUDIERA QUERER EVITARLA SIMPLEMENTE POR LAS CONSECUENCIAS NEGATIVAS.)
- I2 ¿Estos pensamientos volvían a su mente aún cuando trataba de ignorarlos o de librarse de ellos?
- NO SÍ
➡ Ir a I4
- I3 ¿Cree usted que estos pensamientos son producto de su propia mente y que no le son impuestos desde el exterior?
- NO SÍ
obsesiones

- I4 ¿En el pasado mes, ha hecho usted algo repetidamente, sin ser capaz de evitarlo, como el lavar o limpiar en exceso, el contar y verificar las cosas una y otra vez o el repetir, el coleccionar, el ordenar las cosas o el realizar otros rituales supersticiosos?
- NO SÍ
compulsiones

¿MARCÓ SÍ EN I3 O EN I4?

➡
NO SÍ

- 15 ¿Reconoce usted que estas ideas obsesivas o actos compulsivos son irracionales, absurdos o excesivos?
- ➡
NO SÍ

- 16 ¿Estas obsesiones o actos compulsivos interfieren de una manera significativa con sus actividades cotidianas, con su trabajo, con sus relaciones sociales, o le ocupan más de una hora diaria?
- NO SÍ

- 17 a ¿Había tomado algún tipo de droga o medicamento, justo antes del comienzo de estos síntomas?

☐ No ☐ Sí

- b ¿Había padecido de alguna enfermedad médica, justo antes del comienzo de estos síntomas?

☐ No ☐ Sí

A JUICIO DEL ENTREVISTADOR/A: ¿ES ALGUNA DE ESTAS POSIBLEMENTE LA CAUSA DIRECTA DEL TRASTORNO OBSESIVO COMPULSIVO DEL PACIENTE?

17 (RESUMEN): ¿SE HA DESCARTADO UNA CAUSA ORGÁNICA?

NO SÍ

¿MARCÓ SÍ EN I6 Y I7 (RESUMEN)?

NO	SÍ
Trastorno Obsesivo Compulsivo ACTUAL	

I8 ¿MARCÓ SÍ EN I6 Y EN I7b
Y MARCÓ NO EN I7 (RESUMEN)?

NO	SÍ
Trastorno Obsesivo Compulsivo ACTUAL Debido a una Enfermedad Médica	

I9 ¿MARCÓ SÍ EN I6 Y EN I7a
Y MARCÓ NO EN I7 (RESUMEN)?

NO	SÍ
Trastorno Obsesivo Compulsivo Inducido por Sustancias Actual	

CRONOLOGÍA

I10 ¿Qué edad tenía cuando comenzó a tener síntomas obsesivo-compulsivos?

 edad

I11 ¿Durante el pasado año, por cuantos meses tuvo síntomas obsesivo-compulsivos?

J. ESTADO POR ESTRÉS POSTRAUMÁTICO

(→ SIGNIFICA: IR A LA CASILLA DIAGNÓSTICA, CIRCULAR NO Y CONTINUAR CON EL SIGUIENTE MÓDULO)

J1	¿Ha vivido o ha sido testigo de un acontecimiento extremadamente traumático incluyendo muerte, amenaza de muerte, daños graves a usted o a alguien mas?	→ NO	SÍ
EJEMPLOS DE ACONTECIMIENTOS TRAUMATICOS: ACCIDENTES GRAVES, ATRACO, VIOLACION, ATENTADO TERRORISTA, SER TOMADO DE REHEN, SECUESTRO, INCENDIO, DESCUBRIR UN CADAVER, MUERTE SUBITA DE ALGUIEN CERCANO A USTED, GUERRA O CATASTROFE NATURAL.			
J2	Reaccionó con un miedo intenso, desamparado ó horrorizado?	NO	SÍ
J3	¿Durante el pasado mes, ha revivido el evento de una manera angustiosa (ej. lo ha soñado, ha tenido imágenes vívidas, ha reaccionado físicamente o ha tenido memorias intensas)?	→ NO	SÍ
J4	En el último mes:		
a	¿Ha evitado usted pensar en este acontecimiento, o en todo aquello que se lo pudiese recordar?	NO	SÍ
b	¿Ha tenido dificultad recordando alguna parte del evento?	NO	SÍ
c	¿Ha disminuído su interés en las cosas que le agradaban o en las actividades sociales?	NO	SÍ
d	¿Se ha sentido usted alejado o distante de otros?	NO	SÍ
e	¿Ha notado que su estado emocional esta entumecido?	NO	SÍ
f	¿Ha tenido la impresión de que su vida se va a acortar debido a este trauma o que va a morir antes que otras personas?	NO	SÍ
J4 (RESUMEN): ¿MARCÓ SÍ EN 3 O MÁS RESPUESTAS DE J4?		→ NO	SÍ
J5	Durante el último mes:		
a	¿Ha tenido usted dificultades para dormir?	NO	SÍ
b	¿Ha estado particularmente irritable o le daban arranques de coraje?	NO	SÍ
c	¿Ha tenido dificultad para concentrarse?	NO	SÍ
d	¿Ha estado nervioso o constantemente alerta?	NO	SÍ
e	¿Se ha sobresaltado fácilmente?	NO	SÍ
J5 (RESUMEN): ¿MARCÓ SÍ EN 2 O MÁS RESPUESTAS DE J5?		→ NO	SÍ
J6	¿Durante el último mes, han interferido estos problemas en su trabajo, en sus actividades sociales, o han sido causa de gran ansiedad?	NO	SÍ

¿MARCÓ SÍ EN J6?

NO

SÍ

Estado por Estrés
Postraumático
ACTUAL

CRONOLOGÍA

- J7 ¿Qué edad tenía cuando comenzó a tener los primeros síntomas de estado por estrés postraumático? ☐ edad
- J8 ¿Desde el inicio de los síntomas, cuántos periodos ha tenido con síntomas de estado por estrés postraumático? ☐
- J9 ¿Durante el pasado año, cuantos meses tuvo síntomas significativos de estado por estrés postraumático? ☐

K. ABUSO Y DEPENDENCIA DE ALCOHOL

(→ SIGNIFICA: IR A LAS CASILLAS DIAGNÓSTICAS, CIRCULAR NO EN CADA UNA Y CONTINUAR CON EL SIGUIENTE MÓDULO)

K1	¿En los últimos doce meses, ha tomado 3 o más bebidas alcohólicas en un período de 3 horas en 3 o más ocasiones?	→ NO	SÍ
----	--	---------	----

K2 En los últimos doce meses:

- | | | | |
|---|---|----|----|
| a | ¿Ha consumido mas alcohol para conseguir los mismos efectos que cuando usted comenzó a beber? | NO | SÍ |
| b | ¿Cuando reducía la cantidad de alcohol, le temblaban sus manos, sudaba, o se sentía agitado?
¿Bebía para evitar estos síntomas o para evitar la resaca, (ej. temblores, sudores, o agitación)? | NO | SÍ |

MARCAR SÍ, SI CONTESTO SÍ EN ALGUNA

- | | | | |
|---|--|----|----|
| c | ¿Durante el tiempo en el que bebía alcohol, acababa bebiendo más de lo que en un principio había planeado? | NO | SÍ |
| d | ¿Ha tratado de reducir o dejar de beber alcohol pero ha fracasado? | NO | SÍ |
| e | ¿Los días en los que bebía, empleaba mucho tiempo en procurarse alcohol, en beber y en recuperarse de sus efectos? | NO | SÍ |
| f | ¿Pasó menos tiempo trabajando, disfrutando de sus pasatiempos, o estando con otros, debido a su uso de alcohol? | NO | SÍ |
| g | ¿Continuó bebiendo a pesar de saber que esto le causaba problemas de salud, físicos o mentales? | NO | SÍ |

¿MARCÓ SÍ EN 3 O MÁS RESPUESTAS DE K2?

* SI AFIRMATIVO, SALTAR PREGUNTAS K3, MARQUE UN CIRCULO N/A EN RECUADRO DE ABUSO Y PASAR AL SIGUIENTE TRANSTORNO.

NO	→ SÍ *
DEPENDENCIA DE ALCOHOL ACTUAL	

K3 En los últimos doce meses:

- | | | | |
|---|---|----|----|
| a | ¿Ha estado usted varias veces intoxicado, embriagado, o con resaca en más de una ocasión, cuando tenía otras responsabilidades en la escuela, el trabajo o la casa?
¿Esto le ocasionó algún problema?
(MARQUE SÍ, SOLO SI ESTO LE HA OCASIONADO PROBLEMAS.) | NO | SÍ |
| b | ¿Ha estado intoxicado en alguna situación en la que correa un riesgo físico, (ej. conducir un automóvil, motocicleta, bote, o utilizar una máquina, etc).? | NO | SÍ |
| c | ¿Ha tenido problemas legales debido a su uso de alcohol, por ejemplo un arresto, o perturbación del orden público? | NO | SÍ |
| d | ¿Ha continuado usted bebiendo a pesar de saber que esto le ocasionaba problemas con su familia u otras personas? | NO | SÍ |

¿MARCÓ SÍ EN 1 O MÁS RESPUESTAS DE K3?

NO N/A SÍ
ABUSO DE ALCOHOL
ACTUAL

K. ABUSO Y DEPENDENCIA DE ALCOHOL DE POR VIDA

(→ SIGNIFICA: IR A LAS CASILLAS DIAGNÓSTICAS, CIRCULAR NO EN CADA UNA Y CONTINUAR CON EL SIGUIENTE MÓDULO)

K4 ¿Alguna vez, ha tomado 3 ó más bebidas alcohólicas en un período de 3 horas en 3 ó más ocasiones? →
NO SÍ

K5 Durante su vida:

a ¿Ha consumido mas alcohol para conseguir los mismos efectos que cuando usted comenzó a beber? NO SÍ

b ¿Cuando reducía la cantidad de alcohol, le temblaban sus manos, sudaba, o se sentía agitado?
 ¿Bebía para evitar estos síntomas o para evitar la resaca, (ej. temblores, sudores, o
 agitación)? NO SÍ

MARCAR SÍ, SI CONTESTO SÍ A ALGUNA.

c ¿Durante el tiempo en el que bebía alcohol, acababa bebiendo más de lo que en un principio había planeado? NO SÍ

d ¿Ha tratado de reducir o dejar de beber alcohol pero ha fracasado? NO SÍ

e ¿Los días en los que bebía, empleaba mucho tiempo en procurarse alcohol, en beber y en recuperarse de sus efectos? NO SÍ

f ¿Pasó menos tiempo trabajando, disfrutando de sus pasatiempos, o estando con otros, debido a su uso de alcohol? NO SÍ

g ¿Continuó bebiendo a pesar de saber que esto le causaba problemas de salud, físicos o mentales? NO SÍ

¿MARCÓ SÍ EN 3 Ó MÁS RESPUESTAS DE K5?

* SI AFIRMATIVO, SALTAR PREGUNTAS K6, MARQUE UN CIRCULO N/A EN RECUADRO DE ABUSO Y PASAR AL SIGUIENTE TRANSTORNO (DEPENDENCIA Y ABUSO DE SUSTANCIAS).

→
NO SÍ *
DEPENDENCIA DE
ALCOHOL
DE POR VIDA

Durante su vida:

- | | | | |
|------|--|----|----|
| K6 a | ¿Ha estado usted varias veces intoxicado, embriagado, o con resaca en más de una ocasión, cuando tenía otras responsabilidades en la escuela, el trabajo o la casa?
¿Esto le ocasionó algún problema?
(MARQUE SÍ, SOLO SI ESTO LE HA OCASIONADO PROBLEMS.) | NO | SÍ |
| b | ¿Ha estado intoxicado en alguna situación en la que correa un riesgo físico, (ej. conducir un automóvil, motocicleta, bote, o utilizar máquina, etc.)? | NO | SÍ |
| c | ¿Ha tenido problemas legales debido a su uso de alcohol, por ejemplo un arresto, o perturbación del orden público? | NO | SÍ |
| d | ¿Ha continuado usted bebiendo a pesar de saber que esto le ocasionaba problemas con su familia u otras personas? | NO | SÍ |

¿MARCÓ SÍ EN 1 O MÁS RESPUESTAS DE K6?

NO	N/A	SÍ
ABUSO DE ALCOHOL DE POR VIDA		

L. TRASTORNOS ASOCIADOS AL USO DE SUSTANCIAS PSICOACTIVAS NO ALCOHÓLICAS

(➡ SIGNIFICA: IR A LAS CASILLAS DIAGNÓSTICAS, CIRCULAR NO EN CADA UNA Y CONTINUAR CON EL SIGUIENTE MÓDULO)

Ahora le voy a enseñar / leer una lista de sustancias ilícitas o medicinas.

- | | | | |
|------|--|---------|----|
| L1 a | ¿Alguna vez, ha tomado alguna de estas drogas, en mas de una ocasión, para sentirse mejor o para cambiar su estado de ánimo? | ➡
NO | SÍ |
|------|--|---------|----|

CIRCULE TODAS LAS DROGAS QUE HAYA USADO:

Estimulantes: anfetaminas, "speed", cristal, dexedrine, ritalina, píldoras adelgazantes.

Cocaína: inhalada, intravenosa, crack, "speedball".

Narcóticos: heroína, morfina, Dilaudid, opio, Demerol, metadona, codeína, Percodan, Darvon.

Alucinógenos: LSD (ácido) mescalina, peyota, PCP (polvo de ángel, "peace pill"), "psilocybin", STP, hongos, éxtasi, MDA, MDMA.

Inhalantes: pegamento, "ether", óxido nitroso, ("laughing gas"), "amyl" o "butyl nitrate" ("poppers").

Mariguana: hashish, THC, pasto, hierba, mota, "reefer".

Tranquilizantes: Qualude, Seconal ("reds"), Valium, Xanax, Librium, Ativan, Dalmane, Halción, barbitúricos, "Miltown"

Tranquimazin, Lexatin, Orfidal.

Otras drogas: Esteroides , pastillas dietéticas o para dormir sin receta. ¿Cualquier otra droga?

ESPECIFIQUE LA DROGA(S) MAS A MENUDO: _____

MARQUE UNA CASILLA

SOLO UNA DROGA / CLASE DE DROGAS QUE HA SIDO UTILIZADA .

☐

SOLO LA CLASE DE DROGAS USADAS MAS A MENUDO, SON ES REVISADAS.

☐

CADA DROGA ES EXAMINADA INDIVIDUALMENTE. (FOTOCOPIAR L2 Y L3 SEGÚN SEA NECESARIO)

☐

- b. SI EXISTE USO CONCURRENTES O SUCESIVO DE VARIAS SUSTANCIAS O DROGAS, ESPECIFIQUE QUE DROGA / CLASE DE DROGAS VA A SER REVISADA EN LA ENTREVISTA A CONTINUACIÓN: _____

L2 Considerando su uso de (nombre de la droga / clase de drogas seleccionada), a lo largo de su vida,

- | | | | |
|-------------------------------------|---|----|----|
| a | ¿Ha notado que usted necesitaba utilizar una mayor cantidad de (nombre de la droga / clase de drogas seleccionada) para obtener los mismos efectos que cuando comenzó a usarla? | NO | SÍ |
| b | ¿Cuándo redujo la cantidad o dejó de utilizar (nombre de la droga / clase de drogas seleccionada) tuvo síntomas de abstinencia? (dolores, temblores, fiebre, debilidad, diarreas, náuseas, sudores, palpitaciones, dificultad para dormir, o se sentía agitado, ansioso, irritable o deprimido)? Utilizó alguna droga (s) para evitar enfermarse (síntomas de abstinencia) o para sentirse mejor? | NO | SÍ |
| MARCAR SÍ, SI CONTESTÓ SÍ EN ALGUNA | | | |
| c | ¿Ha notado que cuando usted usaba (nombre de la droga / clase de drogas seleccionada) terminaba utilizando más de lo que en un principio había planeado? | NO | SÍ |
| d | ¿Ha tratado de reducir o dejar de tomar (nombre de la droga / clase de drogas seleccionada) pero ha fracasado? | NO | SÍ |
| e | ¿Los días que utilizaba (nombre de la droga / clase de drogas seleccionada) empleaba mucho tiempo (> 2 horas) en obtener, consumir, recuperarse de sus efectos, o pensando en drogas? | NO | SÍ |
| f | ¿Pasó menos tiempo trabajando, disfrutando de pasatiempos, estando con la familia o amigos debido a su uso de drogas? | NO | SÍ |
| g | ¿Ha continuado usando (nombre de la droga / clase de drogas seleccionada) a pesar de saber que esto le causaba problemas mentales o de salud? | NO | SÍ |

¿MARCÓ SÍ EN 3 O MÁS RESPUESTAS DE L2?

ESPECIFICAR LA DROGA(S): _____

* SI AFIRMATIVO, SALTAR PREGUNTAS L3 Y L4, MARQUE UN CIRCULO N/A EN RECUADRO DE ABUSO Y PASAR AL SIGUIENTE TRANSTORNO.

NO	SÍ *
DEPENDENCIA DE DROGAS DE POR VIDA	

- | | | | | |
|----|---|---|----|----|
| L3 | a | ¿Ha usado (droga mas usada, cualquier droga) en los últimos 12 meses? | NO | SÍ |
| | b | ¿MARCÓ SÍ PARA 3 O MÁS RESPUESTAS DE L2 EN LOS ÚLTIMOS 12 MESES? | NO | SÍ |

¿MARCÓ SÍ EN L3a Y b?

ESPECIFICAR LA DROGA(S): _____

* SI AFIRMATIVO, SALTAR PREGUNTAS L4, MARQUE UN CIRCULO N/A EN RECUADRO DE ABUSO Y PASAR AL SIGUIENTE TRANSTORNO.

NO	<input checked="" type="radio"/> SÍ *
DEPENDENCIA DE DROGAS ACTUAL	

Considerando su uso de (nombre de la droga / clase de drogas seleccionada), en los últimos doce meses:

- L4 a ¿Ha estado intoxicado o con resaca a causa de (nombre de la droga / clase de drogas seleccionada), en más de una ocasión, cuando tenía otras responsabilidades en la escuela, en el trabajo o en el hogar? ¿Esto le ocasionó algún problema? NO SÍ
- (CODIFIQUE SÍ, SOLO SI LE OCASIONÓ PROBLEMAS)
- b ¿Ha estado intoxicado con (nombre de la droga / clase de drogas seleccionada), en alguna situación en la que corra un riesgo físico (ej. conducir un automóvil, motocicleta, bote, o utilizar una máquina, etc.)? NO SÍ
- c ¿Ha tenido algún problema legal debido a su uso de drogas, por ejemplo un arresto o perturbación del orden público? NO SÍ
- d ¿Ha continuado usando (nombre de la droga / clase de drogas seleccionada), a pesar de saber que esto le causaba problemas con su familia u otras personas? NO SÍ

¿MARCÓ SÍ EN 1 O MÁS RESPUESTAS DE L4?

ESPECIFICAR LA DROGA(S): _____

NO	N/A	SÍ
ABUSO DE DROGAS ACTUAL		

CRONOLOGÍA

- L5 ¿Qué edad tenía cuando comenzó a tener problemas con el abuso de drogas?

edad

M. TRASTORNOS PSICÓTICOS - Parte I

PIDA UN EJEMPLO PARA CADA PREGUNTA CONTESTADA AFIRMATIVAMENTE. CODIFIQUE SÍ SOLAMENTE PARA AQUELLOS EJEMPLOS QUE MUESTRAN CLARAMENTE UNA DISTORSIÓN DEL PENSAMIENTO O DE LA PERCEPCIÓN, O SI NO SON CULTURALMENTE APROPIADOS. ANTES DE MARCAR, INVESTIGUE SI LAS IDEAS IMAGINAREAS CALIFICAN COMO "EXTRAÑAS" O RARAS.

LAS IDEAS IMAGINAREAS SON "EXTRAÑAS" O RARAS SI: SON CLARAMENTE ABSURDAS, IMPROBABLES, INCOMPENSIBLES, Y NO PUEDEN DERIVARSE DE EXPERIENCIAS DE LA VIDA COTIDIANA.

LAS ALUCINACIONES SON "EXTRAÑAS" O RARAS SI: UNA VOZ HACE COMENTARIOS SOBRE LOS PENSAMIENTOS O LOS ACTOS DE LA PERSONA, O DOS O MAS VOCES CONVERSAN ENTRE SÍ.

TODAS LAS RESPUESTAS DEL PACIENTE DEBEN SER MARCADAS EN LA COLUMNA A. UTILIZE LA COLUMNA A JUICIO DEL ENTREVISTADOR/A (COLUMNA B) SOLO SI EL CLÍNICO SABE POR EVIDENCIA EXTERNA (POR EJEMPLO, INFORMACIÓN PROVISTA POR LA FAMILIA) QUE LOS SÍNTOMAS ESTÁN PRESENTES PERO SON NEGADOS POR EL PACIENTE.

Ahora le voy a preguntar acerca de experiencias poco usuales que algunas personas pueden tener.

		COLUMNA A Respuesta del Paciente			COLUMNA B A Juicio del Entrevistador/a (si es necesario)		
		NO	SÍ	EXTRAÑOS SÍ	SÍ	EXTRAÑOS SÍ	
M1	a ¿Alguna vez, ha tenido la impresión de que alguien le espiaba, o conspiraba contra usted, o que trataban de hacerle daño?						1
	b SI AFIRMATIVO: ¿Actualmente cree usted esto? NOTA:PIDA EJEMPLOS PARA DESCARTAR UN VERDADERO ACECHO.	NO	SÍ	SÍ →M6	SÍ	SÍ →M6	2
M2	a ¿Ha tenido usted la impresión de que alguien podía leer o escuchar sus pensamientos, o que usted podía leer o escuchar los pensamientos de otros?	NO		SÍ		SÍ	3
	b SI AFIRMATIVO: ¿Actualmente cree usted esto?	NO		SÍ →M6		SÍ →M6	4
M3	a ¿Alguna vez ha creído, que alguien o que una fuerza externa haya metido pensamientos en su mente o le hicieron actuar de una manera no usual en usted? ¿Alguna vez ha tenido la impresión de que está poseído? ENTREVISTADOR/A: PIDA EJEMPLOS Y DESCARTE CUALQUIERA QUE NO SEA PSICOTICO.	NO		SÍ		SÍ	5
	b SI AFIRMATIVO: ¿Actualmente cree usted esto?	NO		SÍ →M6		SÍ →M6	6
M4	a ¿Alguna vez ha creído que le envían mensajes especiales a través de la radio, el televisor, o el periódico, o que una persona que no conocía personalmente se interesaba particularmente por usted?	NO	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	7
	b SI AFIRMATIVO: ¿Actualmente cree usted esto?	NO	SÍ	SÍ →M6	SÍ	SÍ →M6	8

M5	a	¿Consideran sus familiares o amigos que algunas de sus creencias son extrañas o poco usuales? ENTREVISTADOR/A: PIDA EJEMPLOS. MARCAR SI SOLO SI LOS EJEMPLOS SON CLARAMENTE IDEAS IMAGINAREAS (POR EJEMPLO, DE GRANDIOSIDAD, HYPOCONDRIA, RUINA, CULPA U OTROS NO EXPLORADOS DE M1 A M4).	NO	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	9
	b	SI AFIRMATIVO: ¿Actualmente, consideran los demás sus ideas como extrañas?	NO	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	10
M6	a	¿Alguna vez, ha escuchado cosas que otras personas no podían escuchar, como voces? LAS ALUCINACIONES SON MARCADAS COMO "EXTRAÑAS" SOLO SI EL PACIENTE CONTESTA SI A LO SIGUIENTE: SI AFIRMATIVO: ¿Escuchó una voz que comentaba acerca de sus pensamientos o sus actos, o escuchó dos o más voces conversando entre sí?	NO	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	11
	b	SI AFIRMATIVO: ¿Ha escuchado estas cosas en el pasado mes? CODIFIQUE "SI EXTRAÑO" SI EL PACIENTE ESCUCHO UNA VOZ COMENTANDO ACERCA DE SUS PENSAMIENTOS O SUS ACTOS O DOS O MAS VOCES CONVERSAN ENTRE SI.	NO	SÍ	SÍ → M8	SÍ	SÍ → M8	
M7	a	¿Alguna vez, estando despierto, ha tenido visiones o ha visto cosas que otros no podían ver? ENTREVISTADOR/A: INVESTIGUE SI ESTAS VISIONES SON CULTURALMENTE INAPROPIADAS.	NO	SÍ		SÍ		
	b	SI AFIRMATIVO: ¿Ha visto estas cosas el pasado mes? BAJO EL PUNTO DE VISTA DEL ENTREVISTADOR (A):	NO	SÍ		SÍ		
M8	b	¿PRESENTA EL PACIENTE ACTUALMENTE UN LENGUAJE DESORGANIZADO, INCOHERENTE O CON MARCADA PERDIDA DE LAS ASOCIACIONES.				NO	SÍ	
M9	b	¿PRESENTA EL PACIENTE ACTUALMENTE UN COMPORTAMIENTO DESORGANIZADO O CATATÓNICO?				NO	SÍ	
M10	b	¿HAY SINTOMAS NEGATIVOS DE ESQUIZOFRENIA PROMINENTES DURANTE LA ENTREVISTA, POR EJEMPLO, UN APLANAMIENTO AFECTIVO SIGNIFICATIVO, POBREZA DEL LENGUAJE (ALOGIA) O INCAPACIDAD PARA INICIAR O PERSISTIR EN ACTIVIDADES CON UNA FINALIDAD DETERMINADA?				NO	SÍ	
M11	a	¿MARCÓ "SÍ" EN POR LO MENOS UNA DE M1 A M10b?				NO	SÍ	

M11 b

¿SON LOS UNICOS SINTOMAS PRESENTES AQUELLOS IDENTIFICADOS POR EL ENTREVISTADOR DE M1 A M7 (COLUMNA B) Y DE M8b O M9b O M10b?

SI AFIRMATIVO ESPECIFIQUE SI EL ÚLTIMO EPISODIO ES ACTUAL (MARCÓ "SÍ" EN POR LO MENOS UNA PREGUNTA "b" DE M1 A M10b) Y/O DE POR VIDA (CUALQUIER PREGUNTA ES MARCA DA SÍ DE M1 A M10b) Y CONTINUE CON LA SIGUIENTE SECCION DIAGNOSTICA.

SI NO, CONTINÚE.

NO	SÍ
TRASTORNO PSICÓTICO NO ESPECIFICADO*	
Actual	<input type="checkbox"/>
De por vida	<input type="checkbox"/>
* Diagnóstico provisional debido a que no hay suficiente información disponible en este momento.	

ADVERTENCIA: SI MARCÓ "SÍ" EN POR LO MENOS UNA PREGUNTA "b", CODIFIQUE M11c Y M11d.
SI MARCÓ NO EN TODAS LAS PREGUNTAS "b", CODIFIQUE SOLO M11d.

M11c

O DE M1 A M10b: ¿MARCÓ "SI EXTRAÑO" EN UNA O MAS PREGUNTAS "b"
MARCÓ "SI" EN DOS O MAS PREGUNTAS "b" PERO NO "SI EXTRAÑO"?

NO
Entonces el Criterio "A" de
Esquizofrenia
No se cumple actualmente

SÍ
Entonces el Criterio "A" de
Esquizofrenia
Se cumple actualmente

M11d DE M1 A M10b: ¿MARCÓ "SI EXTRAÑO" EN UNA O MAS PREGUNTAS "a"

O MARCÓ "SÍ" EN DOS O MAS PREGUNTAS "a" PERO NO "SÍ EXTRAÑO"?
(VERIFIQUE QUE LOS 2 ITEMS OCURRIERON DURANTE EL MISMO PERIODO DE
TIEMPO.)

NO
Entonces el Criterio "A" de
Esquizofrenia
No se cumple De Por Vida

O ¿MARCÓ "SI" EN M11c?

SÍ
Entonces el Criterio "A" de
Esquizofrenia
Se cumple De Por Vida

M12 a ¿Había tomado algún tipo de droga o medicamento, justo antes del comienzo
de estos síntomas?

18

☐ No ☐ Sí

b ¿Había padecido de alguna enfermedad médica, justo antes del comienzo de estos
síntomas?

19

☐ No ☐ Sí

c BAJO EL JUICIO DEL ENTREVISTADOR/A, ¿ES ALGUNA DE ESTAS LA CAUSA DIRECTA
DE LA PSICÓSIS DEL PACIENTE?
(SI ES NECESARIO HAGA PREGUNTAS ADICIONALES.)

20

☐ No ☐ Sí

d ¿SE HA DESCARTADO UNA CAUSA ORGÁNICA?

NO SÍ INCIERTO

21

SI M12d = NO: CALIFIQUE M13 (a, b) Y PASE AL SIGUIENTE TRASTRONO
SI M12d = SÍ: CODIFIQUE NO EN M13 (a, b) Y PASE A M14
SI M12d = INCIERTO: CODIFIQUE INCIERTO EN M13 (a, b) Y PASE A M14

M13a ¿MARCÓ NO EN M12d DEBIDO A UNA ENFERMEDAD MÉDICA?

SI SÍ, ESPECIFIQUE SI EL ÚLTIMO EPISODIO ES

ACTUAL (MARCÓ SÍ EN POR LO MENOS UNA PREGUNTA "b" DE M1 A M10b) Y/O DE POR VIDA ("a" O "b") MARCÓ SÍ EN CUALQUIER PREGUNTA DE M1 A M10b.

NO

SÍ

22

TRASTORNO PSICÓTICO
Debido a una Enfermedad
Médica

Actual ☐

De Por Vida ☐

Incierto, codifique luego ☐

M13b ¿MARCÓ NO EN M12d DEBIDO A USO DE DROGAS?

SI SÍ, ESPECIFIQUE SI EL ÚLTIMO EPISODIO ES

ACTUAL (MARCÓ SÍ EN POR LO MENOS UNA PREGUNTA "b" DE M1 A M10b) Y/O DE POR VIDA (MARCÓ SÍ EN CUALQUIER PREGUNTA DE M1 A M10b).

NO

SÍ

23

TRASTORNO PSICÓTICO
Inducido por Sustancias

Actual ☐

De Por Vida ☐

Incierto, codifique luego ☐

M14 ¿Cuál fue el período más largo durante el cual tuvo esas creencias o experiencias?
SI <1 DIA, IR A LA SIGUIENTE SECCION.

24

M15 a Durante o después de un período en el cual tuvo estas creencias o experiencias, ¿tuvo dificultad trabajando o relacionándose con otros, o cuidándose a usted mismo?

NO

SÍ

25

b SI SÍ, ¿Cuánto duraron estas dificultades?
SI ≥6 MESES, IR A M16.

26

c ¿Ha sido tratado con medicamentos o ha sido hospitalizado debido a estas creencias o experiencias, o por las dificultades causadas por estos problemas?

NO

SÍ

27

d SI SÍ, ¿Cuál ha sido el período de tiempo más largo que ha sido tratado con medicamentos o ha sido hospitalizado por estos problemas?

28

M16 a EL PACIENTE INFORMO INCAPACIDAD (MARCÓ SI EN M15a) O FUE TRATADO U HOSPITALIZADO POR PSICÓSIS (M15c = SÍ).

NO

SÍ

29

b BAJO EL JUICIO DEL ENTREVISTADOR/A: CONSIDERANDO SU EXPERIENCIA, CALIFIQUE LA INCAPACIDAD DE POR VIDA DEL PACIENTE CAUSADA POR LA PSICOSIS.

30

ausente ☐ 1
leve ☐ 2
moderada ☐ 3
severa ☐ 4

M17 ¿CUAL FUE LA DURACION TOTAL DE LA PSICOSIS, TOMANDO ENCUENTA LA FASE ACTIVA (M14) Y LAS DIFICULTADES ASOCIADAS (M15b) Y LOS TRATAMIENTOS PSIQUIÁTRICOS (M15d)?

1 ☐ ≥1 día a <1 mes
2 ☐ ≥1 mes a <6 meses
3 ☐ ≥6 meses

31

CRONOLOGÍA

M18 a ¿Qué edad tenía cuando comenzó a tener estas creencias o experiencias poco usuales?

edad

32

b ¿Desde el inicio de los síntomas, cuántas veces ha tenido episodios significativos de creencias o experiencias poco usuales?

33

TRASTORNOS PSICÓTICOS - PARTE 2

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE TRASTORNOS PSICÓTICOS Y DEL ESTADO DEL ÁNIMO

CODIFIQUE LAS PREGUNTAS DE M19 A M23 SÓLO SI EL PACIENTE DESCRIBIÓ POR LO MENOS 1 SÍNTOMA PSICÓTICO (M11a = SÍ Y M11b = NO), QUE NO ES MEJOR EXPLICADO POR UNA CAUSA ORGÁNICA (M12d = SÍ O INCIERTO).

- M19 a ¿MARCA EL PACIENTE POSITIVO PARA EPISODIO DEPRESIVO MAYOR ACTUAL Y/O PASADO (MARCÓ SÍ EN LA PREGUNTA A8)? NO SÍ
- b SI SÍ: ¿MARCÓ SÍ EN A1 (ESTADO DE ÁNIMO DEPRESIVO)? NO SÍ
- c ¿MARCA EL PACIENTE POSITIVO PARA EPISODIO MANÍACO ACTUAL Y/O PASADO (MARCÓ SÍ EN LA PREGUNTA D7)? NO SÍ
- d ¿MARCÓ SÍ EN M19a O M19c? NO SÍ

↓
deténgase, salte a M24

NOTA: VERIFIQUE QUE LAS RESPUESTAS A LAS PREGUNTAS DE M20 A M23 SE REFIEREN A LOS EPISODIOS PSICÓTICOS, DEPRESIVOS (A8) Y MANÍACOS (D7), YA IDENTIFICADOS EN M11c Y M11d, A8 Y D7. EN EL CASO DE QUE HAYA ALGUNA DISCREPANCIA, EXPLORE NUEVAMENTE LA SECUENCIA DE LOS TRASTORNOS, TOMANDO EN CUENTA HECHOS IMPORTANTES Y CODIFIQUE DE M20 A M23 CONSIGUIENTEMENTE.

- M20 ¿Cuando tuvo estas experiencias o creencias que acaba de describir (DE EJEMPLOS AL PACIENTE), al mismo tiempo, también se sentía deprimido/exaltado/irritable? NO SÍ 34
↓
deténgase salte a M24
- M21 ¿Estaban las creencias o experiencias que acaba de describir (DE EJEMPLOS AL PACIENTE) restringidas exclusivamente a periodos de tiempo en los que se sentía deprimido/exaltado/irritable? NO SÍ 35
↓
deténgase salte a M24
- M22 ¿Alguna vez ha tenido un período de dos o más semanas en las cuales ha tenido estas creencias o experiencias y no se sentía deprimido/exaltado/irritable? NO SÍ 36
↓
deténgase salte a M24
- M23 ¿Cuál duró mas tiempo: estas creencias o experiencias o los períodos de tiempo en que se sentía deprimido/exaltado/irritable? 1 ☐ estado de ánimo 37
2 ☐ creencias, experiencias
3 ☐ igual

M24 AL FINAL DE LA ENTREVISTA, VAYA A LOS ALGORITMOS DIAGNOSTICOS PARA TRASTORNOS PSICÓTICOS.

CONSULTE LOS ITEMS DE M11a Y M11b:

SI CUMPLE CON EL CRITERIO "A" DE ESQUIZOFRENIA (M11c Y/O M11d = SÍ) VAYA AL ALGORITMO DIAGNOSTICO I

SI NO CUMPLE CON EL CRITERIO "A" DE ESQUIZOFRENIA (M11c Y/O M11d = NO) VAYA AL ALGORITMO DIAGNOSTICO II

PARA TRASTORNOS DEL ESTADO DEL ANIMO VAYA AL ALGORITMO DIAGNOSTICO III.

N. ANOREXIA NERVIOSA

(➡ SIGNIFICA: IR A LA CASILLA DIAGNÓSTICA, CIRCULAR NO Y CONTINUAR CON EL SIGUIENTE MÓDULO)

M1

a

¿Cuál es su estatura?

EO

01

pies

EO

01

EO

01

pulg.

EO

01

EO

01

EO

01

cm.

EO

01

EO

01

EO

01

libras.

EO

01

EO

01

EO

01

lbs.

➡

NO

SÍ

¿ES EL PESO DEL PACIENTE MENOS DEL PESO MÍNIMO CORRESPONDIENTE A SU ESTATURA (VER TABLA A CONTINUACIÓN) ?

En los últimos tres meses:

N2

¿A pesar de su bajo peso, evitaba engordar?

➡

NO

SÍ

1

N3

¿A pesar de estar bajo peso, temía ganar peso o ponerse gordo(a)?

➡

NO

SÍ

2

N4

a

¿Se consideraba gordo, o que una parte de su cuerpo era demasiado gorda?

➡

NO

SÍ

3

b

¿Influyó mucho su peso o su figura en la opinión que usted tenía de sí mismo?

➡

NO

SÍ

4

c

¿Pensaba usted que su bajo peso era normal o excesivo?

➡

NO

SÍ

5

N5

¿MARCÓ SÍ EN UNA O MÁS RESPUESTAS DE N4?

➡

NO

SÍ

N6

SOLO PARA MUJERES: ¿En los últimos tres meses, dejó de tener todos sus períodos menstruales, aunque debió tenerlos (cuando no estaba embarazada)?

➡

NO

SÍ

6

PARA MUJERES: ¿MARCÓ SÍ EN N5 Y N6?

PARA HOMBRES: ¿MARCÓ SÍ EN N5?

NO

SÍ

ANOREXIA NERVIOSA ACTUAL

CRONOLOGÍA

N7

¿Qué edad tenía cuando comenzó a tener los síntomas de anorexia?

edad

7

N8

¿Desde el inicio de los síntomas, cuántos períodos de anorexia ha padecido?

N9

¿Durante el pasado año, por cuantos meses tuvo síntomas significativos de anorexia?

9

TABLA UMBRAL DE ESTATURA/ PESO MÍNIMO (estatura-sin zapatos; peso-sin ropa)

Mujer Estatura/Peso														
pies/pulg.	4'9	4'10	4'11	5'0	5'1	5'2	5'3	5'4	5'5	5'6	5'7	5'8	5'9	5'10
lbs.	84	85	86	87	89	92	94	97	99	102	104	107	110	112
cms	144.8	147.3	149.9	152.4	154.9	157.5	160.0	162.6	165.1	167.6	170.2	172.7	175.3	177.8
kgs	38	39	39	40	41	42	43	44	45	46	47	49	50	51
Hombre Estatura/Peso														
pies/pulg.	5'1	5'2	5'3	5'4	5'5	5'6	5'7	5'8	5'9	5'10	5'11	6'0	6'1	6'2
lbs.	105	106	108	110	111	113	115	116	118	120	122	125	127	130
cms	154.9	157.5	160.0	162.6	165.1	167.6	170.2	172.7	175.3	177.8	180.3	182.9	185.4	188.0
kgs	47	48	49	50	51	51	52	53	54	55	56	57	58	59

Los umbrales de pesos anteriormente mencionados son calculados con un 15% por debajo de la escala normal de la estatura y sexo del paciente como es requerido por el DSM-IV. Esta tabla refleja los pesos con un 15% por debajo del límite inferior de la escala de distribución normal del "Metropolitan Life Insurance Table of Weights".

O. BULIMIA NERVIOSA

(➡ SIGNIFICA: IR A LAS CASILLAS DIAGNÓSTICAS, CIRCULAR NO EN CADA UNA Y CONTINUAR CON EL SIGUIENTE MÓDULO)

O1	¿En los últimos tres meses, se ha dado usted atracones, en los cuales comía grandes cantidades de alimentos en un período de 2 horas?	➡ NO	SÍ	10
O2	¿En los últimos tres meses, se ha dado usted al menos 2 atracones por semana?	➡ NO	SÍ	11
O3	¿Durante estos atracones, se siente descontrolado comiendo?	➡ NO	SÍ	12
O4	¿Hace usted algo para compensar o evitar ganar peso como consecuencia de estos atracones, como vomitar, ayunar, hacer ejercicios, tomar laxantes, enemas, diuréticos (pastillas de agua), u otros medicamentos?	➡ NO	SÍ	13
O5	¿Influye grandemente en la opinión que usted tiene de sí mismo su peso o la figura de su cuerpo?	➡ NO	SÍ	14
O6	¿CUMPLEN LOS SÍNTOMAS DEL PACIENTE CON LOS CRITERIOS DE ANOREXIA NERVIOSA?	NO ↓ Ir a O8	SÍ	
O7	¿Ocurren estos atracones solamente cuando está por debajo de (____libras/kgs.)? (ENTREVISTADOR/A: ESCRIBA EN EL PARENTESIS EL PESO MÍNIMO DE ESTE PACIENTE EN RELACION A SU ESTATURA, BASADO EN LA TABLA DE ESTATURA/PESO QUE SE ENCUENTRA EN EL MÓDULO DE ANOREXIA NERVOSA.)	NO	SÍ	15
O8	¿MARCÓ SÍ EN O5 O MARCÓ NO EN O7 O SALTÓ A O8?	<div>NO SÍ</div> <div>BULIMIA NERVIOSA ACTUAL</div>		



CRONOLOGÍA

- O9 ¿Qué edad tenía cuando comenzó a tener síntomas de bulimia? ☐ edad 16
- O10 ¿Desde el inicio de los síntomas, cuántos períodos de bulimia ha padecido? ☐ 17
- O11 ¿Durante el pasado año, por cuantos meses ha tenido síntomas significativos de bulimia? ☐ 18

SUBTIPOS DE BULIMIA NERVIOSA

¿Regularmente, se induce el vómito, hace uso inadecuado de laxantes, diuréticos, o enemas?
[EN EL TIPO NO-PURGATIVO EL PACIENTE HA EMPLEADO COMPORTAMIENTOS COMO POR EJEMPLO AYUNA O EJERCICIO EXCESIVO, PERO NO HA PURGADO.]

NO	SÍ	19
Tipo No-Purgativo	Tipo Purgativo	
BULIMIA NERVIOSA		

SUBTIPOS DE ANOREXIA NERVIOSA

Tipo Compulsivo/Purgativo

¿MARCÓ SÍ EN O7?

NO	SÍ	20
ANOREXIA NERVIOSA Tipo Compulsivo/Purgativo ACTUAL		

Tipo Restrictivo

¿Perdió peso sin purgar?

NO	SÍ	21
ANOREXIA NERVIOSA Tipo Restrictivo ACTUAL		

P. TRASTORNO DE ANSIEDAD GENERALIZADA

(➡ SIGNIFICA: IR A LAS CASILLAS DIAGNÓSTICAS, CIRCULAR NO EN CADA UNA Y CONTINUAR CON EL SIGUIENTE MÓDULO)

P1 a	¿Se ha sentido excesivamente preocupado o ansioso debido a varias cosas durante los últimos 6 meses?	➡ NO	SÍ	1
b	¿Se presentan estas preocupaciones casi todos los días?	➡ NO	SÍ	2
MARCAR SÍ, SI LA ANSIEDAD DEL PACIENTE SE RESTRINGE EXCLUSIVAMENTE, O ES MEJOR EXPLICADA POR CUALQUIERA DE LOS TRASTORNOS PREVIAMENTE DISCUTIDOS.		➡ NO	SÍ	3

P2 ¿Le resulta difícil controlar estas preocupaciones o interfieren para concentrarse en lo que hace? NO SÍ 4

P3 MARQUE NO SI LOS SÍNTOMAS SE LIMITAN A RASGOS DE CUALQUIERA DE LOS TRASTORNOS PREVIAMENTE EXPLORADOS.

En los últimos seis meses cuando estaba ansioso, casi todo el tiempo:

- | | | | | |
|---|---|----|----|----|
| a | ¿Se sentía inquieto, intranquilo o agitado? | NO | SÍ | 5 |
| b | ¿Se sentía tenso? | NO | SÍ | 6 |
| c | ¿Se sentía cansado, flojo o se agotaba fácilmente? | NO | SÍ | 7 |
| d | ¿Tenía dificultad para concentrarse, o notaba que la mente se le quedaba en blanco? | NO | SÍ | 8 |
| e | ¿Se sentía irritable? | NO | SÍ | 9 |
| f | ¿Tenía dificultad durmiendo (dificultad para quedarse dormido, se despertaba a media noche o demasiado temprano, o dormía en exceso)? | NO | SÍ | 10 |

RESUMEN DE P3: ¿MARCÓ SÍ EN 3 O MÁS RESPUESTAS DE P3?

➡
NO SÍ

P4 ¿Le causaron estos síntomas de ansiedad mucha angustia, o le afectaron para funcionar en el trabajo, socialmente o de cualquier manera importante? NO SÍ 11

P5 a ¿Había tomado algún tipo de droga o medicamento, justo antes del comienzo de estos síntomas?

☐ No ☐ Sí

b ¿Había padecido de alguna enfermedad médica, justo antes del comienzo de estos síntomas?

☐ No ☐ Sí

A JUICIO DEL ENTREVISTADOR/A: ¿ES ALGUNA DE ESTAS POSIBLEMENTE LA CAUSA DIRECTA DEL TRASTORNO DEL TRASTORNO DE ANSIEDAD GENERALIZADA DEL PACIENTE?

P5 (RESUMEN): ¿SE HA DESCARTADO UNA CAUSA ORGÁNICA?

NO SÍ 12

¿MARCÓ NO EN P5 (RESUMEN)?

NO SÍ
Trastorno de Ansiedad
Generalizada
ACTUAL

P6 ¿MARCÓ NO EN P5 (RESUMEN) Y MARCÓ SÍ EN P5b?

NO SÍ
Actual
Ansiedad Generalizada
Debido a una Enfermedad
Médica

P7 ¿MARCÓ NO EN P5 (RESUMEN) Y MARCÓ SÍ EN P5a?

NO SÍ
Actual
Trastorno de Ansiedad
Generalizada
Inducido por Sustancias

CRONOLOGÍA

P8 ¿Qué edad tenía cuando comenzó a tener síntomas de ansiedad generalizada?

edad

P9 ¿Durante el pasado año, por cuantos meses ha tenido síntomas significativos de ansiedad generalizada?

Q. TRASTORNO ANTISOCIAL DE LA PERSONALIDAD (opcional)

(→ SIGNIFICA: IR A LA CASILLA DIAGNÓSTICA, CIRCULAR NO Y CONTINUAR CON EL SIGUIENTE MÓDULO)

Q1 Antes de cumplir los quince años:

<input type="checkbox"/> faltaba a la escuela o se escapaba y dormía fuera de casa con frecuencia?	NO	SÍ	1
<input type="checkbox"/> mentía, hacía trampa, estafaba o robaba con frecuencia?	NO	SÍ	2
<input type="checkbox"/> iniciaba peleas o incitaba a otros, los amenazaba o los intimidaba?	NO	SÍ	3
<input type="checkbox"/> destruía cosas deliberadamente o empezaba fuegos?	NO	SÍ	4
<input type="checkbox"/> maltrataba a los animales o a las personas deliberadamente?	NO	SÍ	5
<input type="checkbox"/> había forzado a alguien a tener relaciones sexuales con usted?	NO	SÍ	6
¿MARCÓ SÍ EN 2 O MÁS RESPUESTAS DE Q1?	→ NO	SÍ	

NO MARQUE SÍ, SI LA CONDUCTA ES SOLO POR MOTIVOS POLÍTICOS
O RELIGIOSOS

P2	Desde que cumplió los quince años:					
a	¿Se ha comportado repetidamente de una forma que otros considerarían irresponsable, como no pagar sus deudas, ser deliberadamente impulsivo o deliberadamente no trabajar para mantenerse?	NO	SÍ	7		
b	¿Ha hecho cosas que son ilegales incluso si no ha sido descubierto (ej., destruir la propiedad, robar artículos en las tiendas, hurtar, vender drogas o cometer algún tipo de delito)?	NO	SÍ	8		
c	¿Ha participado repetidamente en peleas físicas (incluyendo las peleas que tuviera con su cónyuge o con sus hijos)?	NO	SÍ	9		
d	¿Ha mentido o estafado a otros con el objetivo de conseguir dinero o por placer, o mintió para divertirse?	NO	SÍ	10		
e	¿Ha expuesto a otros a peligros sin que le importara?	NO	SÍ	11		
f	¿No ha sentido culpabilidad después de hacerle daño a otros, maltratarlos, mentirles o robarles, o después de dañar la propiedad de otros?	NO	SÍ	12		

¿MARCÓ SÍ EN 3 O MÁS RESPUESTAS DE Q2?

NO SÍ
TRASTORNO ANTISOCIAL
DE LA PERSONALIDAD
DE POR VIDA

R. TRASTORNO DE SOMATIZACIÓN (opcional)

(→ SIGNIFICA: IR A LAS CASILLAS DIAGNÓSTICAS, CIRCULAR NO EN CADA UNA Y CONTINUAR CON EL SIGUIENTE MÓDULO)

R1	a	¿Antes de cumplir los 30 años, ha tenido muchas aflicciones de tipo físico no relacionadas a ninguna condición en específico?	→ NO	SÍ	1	
	b	¿Estas aflicciones ocurrieron durante varios años?	→ NO	SÍ	2	
	c	¿Estas aflicciones le llevaron a buscar tratamiento?	→ NO	SÍ	3	
	d	¿Fueron estas aflicciones la causa de problemas en el colegio, en el trabajo, socialmente o en otras áreas de interés?	→ NO	SÍ	4	
R2	Tuvo dolor:	de cabeza	NO	SÍ	5	
		en el abdomen	NO	SÍ	6	
		en la espalda	NO	SÍ	7	
		en las articulaciones, las extremidades, el pecho, el recto	NO	SÍ	8	
		durante la menstruación	NO	SÍ	9	
		durante el acto sexual	NO	SÍ	10	
		cuando orinaba	NO	SÍ	11	
			→ NO	SÍ		

¿MARCÓ SÍ EN 2 O MÁS RESPUESTAS DE R2?

R3	Tuvo algunos de los siguientes síntomas abdominales:			
	nausea	NO	SÍ	12
	hinchazones, distensión abdominal	NO	SÍ	13
	vómitos	NO	SÍ	14
	diarreas	NO	SÍ	15
	intolerancia a diferentes tipos de comidas	NO	SÍ	16
		→		
	¿MARCÓ SÍ EN 2 O MÁS RESPUESTAS DE R3?	NO	SÍ	
R4	Tuvo algunos de los siguientes síntomas sexuales:			
	pérdida del interés sexual	NO	SÍ	17
	problemas en la eyaculación o erección	NO	SÍ	18
	períodos menstruales irregulares	NO	SÍ	19
	sangrado excesivo durante el período menstrual	NO	SÍ	20
	vómitos durante todo el embarazo	NO	SÍ	21
		→		
	¿MARCÓ SÍ EN 2 O MÁS RESPUESTAS DE R4?	NO	SÍ	
R5	Tuvo algunos de los siguientes síntomas:			
	parálisis o debilidad en partes de su cuerpo	NO	SÍ	22
	problemas de coordinación o equilibrio	NO	SÍ	23
	dificultad tragando o un nudo en la garganta	NO	SÍ	24
	dificultad al hablar	NO	SÍ	25
	dificultad para vaciar la vejiga	NO	SÍ	26
	pérdida del tacto o sensación de dolor	NO	SÍ	27
	visión doble o ceguera	NO	SÍ	28
	sordera, ataques epilépticos, pérdida del conocimiento	NO	SÍ	29
	episodios significativos de mala memoria	NO	SÍ	30
	sensaciones inexplicables en su cuerpo	NO	SÍ	31
	(ENTREVISTADOR/A: POR FAVOR EVALÚE SI ESTAS SON ALUCINACIONES SOMÁTICAS)			
		→		
	¿MARCÓ SÍ EN 2 O MÁS RESPUESTAS DE R5?	NO	SÍ	
		→		
R6	¿Buscó su médico la causa de los síntomas?	NO	SÍ	32
R7	¿Se encontró alguna condición médica o estaba tomando algún tipo de droga o medicamento que pudiera explicar estos síntomas?			33
	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí			
	R7 (RESUMEN): ENTREVISTADOR/A: ¿SE HA DESCARTADO UNA CAUSA ORGÁNICA?	NO	SÍ	
		→		
R8	¿Fueron las aflicciones o incapacidad desproporcionadas con la condición física del paciente?	NO	SÍ	34
		→		
	¿MARCÓ SI EN R7 O EN R8?	NO	SÍ	
		→		
R9	¿Fueron los síntomas pretendidos o producidos intencionadamente (como en trastorno faticio)?	NO	SÍ	35

¿MARCÓ NO EN R9?

NO SÍ
TRASTORNO DE
SOMATIZACIÓN
DE POR VIDA

R10 ¿Sufre estos síntomas en la actualidad?

NO SÍ³⁶
TRASTORNO DE
SOMATIZACIÓN
ACTUAL

S. HIPOCONDRIA

(➡ SIGNIFICA: IR A LA CASILLA DIAGNÓSTICA, CIRCULAR NO Y CONTINUAR CON EL SIGUIENTE MÓDULO)

S1	En los últimos 6 meses, ¿se ha preocupado mucho de que pudiera tener una enfermedad médica seria? <small>NO CODIFIQUE SI SI ALGUNA ENFERMEDAD FISICA PUEDE SER LA CAUSA DE LAS SENSACIONES O LOS SIGNOS FISICOS QUE EL PACIENTE DESCRIBE.</small>	➡ NO SÍ	1
S2	¿Ha tenido esta preocupación por 6 meses o más?	➡ NO SÍ	2
S3	Alguna vez, lo ha examinado un médico por estos síntomas?	➡ NO SÍ	3
S4	¿Ha persistido su temor de que está enfermo a pesar de que su médico le aseguró que estaba bien?	➡ NO SÍ	4
S5	¿Le causó esta preocupación un malestar considerable o interfirió de manera significativa en el desempeño de su trabajo, socialmente o de cualquier otra manera?	NO SÍ	5

S6 ¿MARCÓ SÍ EN S5?

NO SÍ
HIPOCONDRIA
ACTUAL



R. TRASTORNO DISMÓRFICO CORPORAL

(→ SIGNIFICA: IR A LA CASILLA DIAGNÓSTICA, CIRCULAR NO Y CONTINUAR CON EL SIGUIENTE MÓDULO)

T1	¿Está preocupado con un defecto en su apariencia física?	→ NO	SÍ	1
T2	¿Esta preocupación ha persistido a pesar de que otros (incluyendo a un médico) en verdad creen que sus preocupaciones son excesivas?	→ NO	SÍ	2
T3	¿Le causó esta preocupación un malestar considerable o interfirió de manera significativa en el desempeño de su trabajo, socialmente o de cualquier otra manera?	NO	SÍ	3
T4	¿MARCÓ SÍ EN T3?	<div> NO SÍ TRASTORNO DISMÓRFICO CORPORAL ACTUAL </div>		

U. TRASTORNO POR DOLOR

(→ SIGNIFICA: IR A LAS CASILLAS DIAGNÓSTICAS, CIRCULAR NO EN CADA UNA Y CONTINUAR CON EL SIGUIENTE MÓDULO)

U1	En la actualidad, ¿es un dolor su problema principal?	→ NO	SÍ	1
U2	En la actualidad, ¿es el dolor lo suficientemente severo como para necesitar atención médica?	→ NO	SÍ	2
U3	En la actualidad, ¿le causa el dolor un malestar importante o interfiere de manera significativa con el desempeño de su trabajo, socialmente, o de cualquier otra manera?	→ NO	SÍ	3
U4	¿Jugaron un papel importante en la aparición del dolor los factores psicológicos o el estrés, o fueron la causa de que el dolor se mantuviera o empeorara?	→ NO	SÍ	4
U5	¿Es el dolor pretendido o fue producido intencionadamente o fue fingido? (como en trastorno facticio)	→ NO	SÍ	5
U6	¿Jugó un papel importante en la aparición del dolor una enfermedad médica o una enfermedad hizo que se mantuviera o empeorara el dolor?	NO	SÍ	6
U7	¿Ha tenido este dolor por más de 6 meses?	NO ↓ Agudo	SÍ ↓ Crónico	7

U8 ¿MARCÓ NO EN U6?

NO	SÍ
TRASTORNO POR DOLOR Asociado a factores psicológicos ACTUAL	

U9 ¿MARCÓ SÍ EN U6?

SI MARCÓ SÍ EN U8 O EN U9
Y U7 = NO, AÑADA: AGUDO AL TÍTULO DIAGNÓSTICO
Y U7 = SÍ, AÑADA: CRÓNICO AL TÍTULO DIAGNÓSTICO

NO	SÍ
TRASTORNO POR DOLOR Asociado a factores psicológicos y enfermedad médica ACTUAL	

V. TRASTORNO DE CONDUCTA (DISOCIAL) 17 años de edad o menores

(→ SIGNIFICA: IR A LA CASILLA DIAGNÓSTICA, CIRCULAR NO Y CONTINUAR CON EL SIGUIENTE MÓDULO)

Por favor involucre a la familia o a la persona que esté al cuidado cuando solicite esta información.

V1 En los últimos 12 meses:

¿ha molestado, amenazado o intimidado a otros?	NO	SÍ	1
¿ha incitado peleas?	NO	SÍ	2
¿ha usado un arma que pudiera herir a alguien (ej., un cuchillo, una pistola, un bate de beisbol, una botella rota)?	NO	SÍ	3
¿ha herido a una persona intencionalmente?	NO	SÍ	4
¿ha herido a un animal intencionalmente?	NO	SÍ	5
¿ha robado algo usando la fuerza (ej., robar a mano armada, atacar a alguien, arrebatarle el bolso a alguien, cometer extorsión)?	NO	SÍ	6
¿ha forzado a alguien a hacer el acto sexual con usted?	NO	SÍ	7
¿ha empezado un fuego o dañado la propiedad de otros intencionalmente?	NO	SÍ	8
¿ha destruido cosas pertenecientes a otros intencionalmente?	NO	SÍ	9
¿ha asaltado la casa o el carro de alguien?	NO	SÍ	10
¿ha mentido repetidamente para conseguir algo o estafado (engañado) a otros?	NO	SÍ	11
¿ha robado?	NO	SÍ	12
antes de los 13 años, ¿ha permanecido fuera de la casa hasta tarde en la noche a pesar de que sus padres se lo habían prohibido?	NO	SÍ	13
¿se ha escapado de casa al menos 2 veces?	NO	SÍ	14
antes de los 13 años, ¿ha faltado a la escuela frecuentemente?	NO	SÍ	15
¿MARCÓ SÍ EN 3 O MAS RESPUESTAS DE V1?	NO	SÍ	

V2 ¿Causaron estas conductas unos problemas significativos en la escuela, en el trabajo o con amigos y familia?

NO SÍ 16

¿MARCÓ SÍ EN V2?

NO SÍ
TRASTORNO DE CONDUCTA
(DISOCIAL)
ACTUAL

Subtipos

- Con trastorno por déficit de atención con hiperactividad
- Con historial de abuso físico o sexual
- Con historial de un divorcio traumático
- Con historial de adopción
- Con otros estrés

marcar todos los que sean apropiados

- ☐
- ☐
- ☐
- ☐
- ☐

W. TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN CON HIPERACTIVIDAD

(Niños/Adolescentes)

(➡ SIGNIFICA: IR A LA CASILLA DIAGNÓSTICA, CIRCULAR NO Y CONTINUAR CON EL SIGUIENTE MÓDULO)

Por favor involucre a la familia o a la persona que esté al cuidado cuando solicite esta información.

En los últimos 6 meses, frecuentemente:

W1 a	¿No le ha prestado atención a los detalles o por falta de atención cometió errores en la escuela, en el trabajo o en otras actividades?	NO	SÍ	1
b	¿Ha tenido dificultad prestando atención cuando jugaba o hacía algún tipo de trabajo?	NO	SÍ	2
c	¿Parecía que no prestaba atención cuando se le hablaba directamente?	NO	SÍ	3
d	¿No ha seguido las instrucciones dadas o no ha terminado sus tareas escolares u obligaciones (a pesar de entender las instrucciones y no pretendía ser desafiante)?	NO	SÍ	4
e	¿Ha tenido dificultad organizándose?	NO	SÍ	5
f	¿Ha evitado o no le gustaban las cosas que requerían el pensar mucho (como las tareas u obligaciones escolares)?	NO	SÍ	6
g	¿Ha perdido cosas que necesitaba?	NO	SÍ	7
h	¿Se ha distraído con facilidad con cosas insignificantes?	NO	SÍ	8
i	¿Se ha vuelto olvidadizo en sus actividades diarias?	NO	SÍ	9

W1 (RESUMEN): ¿MARCÓ SÍ EN 6 O MAS RESPUESTAS DE W1? NO SÍ

En los últimos 6 meses, frecuentemente:

W2 a	¿No ha podido permanecer quieto en su asiento o siempre estaba jugando con sus manos o pies?	NO	SÍ	10
b	¿Ha abandonado su asiento en clase cuando no se suponía que lo hiciera?	NO	SÍ	11
c	¿Correteaba y trepaba mucho cuando no debía u otros no querían?	NO	SÍ	12
d	¿Ha tenido dificultad jugando sin hacer ruido?	NO	SÍ	13
e	¿Se ha sentido como si fuera "eléctrico" o estuviera siempre en disposición de hacer algo?	NO	SÍ	14
f	¿Ha hablado demasiado?	NO	SÍ	15
g	¿Ha dado respuestas antes de que hayan terminado la pregunta?	NO	SÍ	16
h	¿Ha tenido dificultad esperando su turno?	NO	SÍ	17
i	¿Ha interrumpido o importunado a otros?	NO	SÍ	18

W2 (RESUMEN): ¿MARCÓ SÍ EN 6 O MAS RESPUESTAS DE W2? ➡ NO SÍ

W3	¿Tuvo algunos de estos síntomas impulsivos-hiperactivos o de falta de atención antes de cumplir los 7 años?	→ NO	SÍ	19
W4	¿Le han causado algunos de estos síntomas problemas importantes en 2 o más de 2 de las siguientes situaciones: en la escuela, en el trabajo, en casa o con familiares o amigos?	→ NO	SÍ	20

¿MARCÓ SÍ EN W4?

NO	SÍ
Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad ACTUAL	

TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN CON HIPERACTIVIDAD (Adulto)

(→ SIGNIFICA: IR A LA CASILLA DIAGNÓSTICA, CIRCULAR NO Y CONTINUAR CON EL SIGUIENTE MÓDULO)

Cuando era niño:

W5 a	¿Era usted activo, inquieto, agitado, siempre tenía ganas de hacer cosas?	NO	SÍ	21
b	¿No prestaba atención y se distraía con facilidad?	NO	SÍ	22
c	¿No era capaz de concentrarse en la escuela o cuando hacía la tarea?	NO	SÍ	23
d	¿No terminaba las cosas, tales como la tarea de la escuela, proyectos, etc.?	NO	SÍ	24
e	¿Tenía mal humor, se irritaba con facilidad o perdía el control?	NO	SÍ	25
f	¿Le tenían que repetir las cosas muchas veces antes de que usted las hiciera?	NO	SÍ	26
g	¿Tenía la tendencia de ser impulsivo sin pararse a pensar en las consecuencias?	NO	SÍ	27
h	¿Le costaba trabajo esperar su turno, con frecuencia necesitaba ser el primero?	NO	SÍ	28
i	¿Se metía en peleas y/o fastidiaba a otros niños?	NO	SÍ	29
j	¿Se quejaba su escuela de su conducta?	NO	SÍ	30

W5 (RESUMEN): ¿MARCÓ SÍ EN 6 O MAS RESPUESTAS DE W5?

→
NO SÍ

W6	¿Tuvo algunos de estos síntomas impulsivos-hiperactivos o de falta de atención antes de cumplir los 7 años?	→ NO	SÍ	31
----	---	---------	----	----

Como adulto:

W7	a	¿Continúa distrayéndose?	NO	SÍ	32
	b	¿Es usted entrometido o se entremete o dice cosas a amigos, en el trabajo o en la casa de las que se arrepiente más tarde?	NO	SÍ	33
	c	¿Es usted impulsivo, incluso si tiene un mejor control que cuando era niño?	NO	SÍ	34
	d	¿Continúa siendo inquieto, agitado, activo, incluso si tiene un mejor control que cuando era niño?	NO	SÍ	35
	e	¿Sigue irritándose y enfadándose más de lo que necesita?	NO	SÍ	36
	f	¿Sigue siendo impulsivo, por ejemplo, tiene la tendencia de gastar más dinero del que tiene?	NO	SÍ	37
	g	¿Tiene dificultad organizándose en el trabajo?	NO	SÍ	38
	h	¿Tiene dificultad organizándose incluso fuera del trabajo?	NO	SÍ	39
	i	¿Su trabajo está por debajo de su capacidad o el trabajo que usted desarrolla está por debajo de lo que usted puede realizar?	NO	SÍ	40
	j	¿Sus logros están por debajo de las expectativas que los demás tiene de usted conforme a su capacidad?	NO	SÍ	41
	k	¿Ha cambiado de empleo o le han pedido que deje el trabajo más frecuentemente que a otros?	NO	SÍ	42
	l	¿Se queja su cónyuge de la falta de atención o interés con él/ella y/o con la familia?	NO	SÍ	43
	m	¿Ha tenido dos o más divorcios o ha cambiado de pareja más que los demás?	NO	SÍ	44
	n	¿Ha sentido a veces como si estuviera en una niebla, como en una televisión con agüilla o desenfocada?	NO	SÍ	45
		W7 (RESUMEN): ¿MARCÓ SÍ EN 9 O MAS RESPUESTAS DE W7?	NO	SÍ	
W8		¿Le han causado algunos de estos síntomas problemas importantes en 2 ó más de 2 de los siguientes situaciones: en la escuela, en el trabajo, en casa o con familiares o amigos?	NO	SÍ	46

¿MARCÓ SÍ EN W8?

NO	SÍ
Adulto	
Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad	

X. TRASTORNOS ADAPTATIVOS

(➡ SIGNIFICA: IR A LA CASILLA DIAGNÓSTICA, CIRCULAR NO Y CONTINUAR CON EL SIGUIENTE MÓDULO)

INCLUSO SI TIENE ESTRÉS EN SU VIDA O UN ESTRÉS PRECIPITO EL TRASTORNO DEL PACIENTE, NO USE EL DIAGNOSTICO DE TRASTORNOS ADAPTATIVOS SI ALGUN OTRO TRASTORNO PSIQUIATRICO ESTA PRESENTE. SALTE LA SECCION DE TRASTORNOS ADAPTATIVOS SI LOS SINTOMAS DEL PACIENTE REUNEN LOS REQUISITOS DE OTRO TRASTORNO ESPECIFICO DEL EJE I O SON UNA EXACERBACION DE UN TRATORNO DEL EJE I O DEL EJE II.

HAGA ESTAS PREGUNTAS SOLAMENTE SI EL PACIENTE MARCÓ NO EN LOS DEMAS TRASTORNOS.

X1	¿Tiene síntomas emocionales o de conducta provocados por el estrés en su vida? [Entre los ejemplos está la ansiedad/depresión/mala conducta/quejas físicas (ejemplos de mala conducta son pelear, manejar imprudentemente, faltar a clase, el vandalismo, no respetar los derechos de otros o hacer cosas ilegales)].	➡ NO	SÍ	1
X2	¿Estos síntomas emocionales o de conducta empezaron dentro de los 3 meses desde el comienzo de los factores estresantes?	➡ NO	SÍ	2
X3 a	¿Causan estos síntomas emocionales o de conducta una marcada aflicción más allá de lo que se esperaría?	➡ NO	SÍ	3
b	¿Estos síntomas emocionales/de conducta afectan significativamente su capacidad para funcionar socialmente en el trabajo o en la escuela?	➡ NO	SÍ	4
X4	¿Estos síntomas emocionales/de conducta son causados en su totalidad por la pérdida de un ser amado (duelo) y son similares en severidad, nivel de incapacidad y duración a los que otros sufrirían bajo circunstancias similares? (Si es así, esto es un duelo no complicado) ¿HA SIDO DESCARTADO UN DUELO NO COMPLICADO?	➡ NO	SÍ	5
X5	¿Estos síntomas emocionales/de conducta han continuado por más de 6 meses desde que el estrés desapareció?	➡ NO	SÍ	6

¿ESTÁN PRESENTES LOS SIGUIENTES SÍNTOMAS EMOCIONALES/DE CONDUCTA?

Calificadores:
APROPIADOS.

MARCAR TODOS LOS QUE SEAN

- A Depresión, emotividad, desesperanza. ☐
- B Ansiedad, nerviosismo, temblor, preocupación. ☐
- C Mala conducta (ej., pelear, manejar imprudentemente, faltar a la escuela, vandalismo, no respetar los derechos de los demás, hacer cosas ilegales). ☐
- D Problemas laborales, escolares, quejas físicas o aislamiento social. ☐

SI MARCÓ:

- ☐ Solamente A, entonces codifíquese como trastorno adaptativo con estado de ánimo depresivo. 309.0
- ☐ Solamente B, entonces codifíquese como trastorno adaptativo con ansiedad. 309.24
- ☐ Solamente C, entonces codifíquese como trastorno adaptativo con trastorno de comportamiento. 309.3
- ☐ Solamente A y B, entonces codifíquese como trastorno adaptativo mixto con ansiedad y estado de ánimo depresivo. 309.28
- ☐ C y (A o B), entonces codifíquese como trastorno adaptativo con alteración de las emociones y el comportamiento. 309.4
- ☐ Solamente D, entonces codifíquese como un trastorno adaptativo no especificado. 309.9

SI MARCÓ NO EN X5, ENTONCES CODIFIQUE SÍ EN EL TRASTORNO CON CALIFICADOR.

NO SÍ
Trastorno Adaptativo
con _____
(ver calificadores)

Y. TRASTORNO DISFÓRICO PREMENSTRUAL

(➡ SIGNIFICA: IR A LA CASILLA DIAGNÓSTICA, CIRCULAR NO Y CONTINUAR CON EL SIGUIENTE MÓDULO)

Y1	Durante el año pasado, ¿la mayoría de sus períodos menstruales fueron precedidos por un período de una semana en el que su carácter cambió significativamente?	➡ NO	SÍ	1
Y2	Durante estos períodos, ¿tuvo dificultad en sus actividades cotidianas o en el trato con los demás, es usted menos eficiente en el trabajo o evita a las demás personas?	➡ NO	SÍ	2
Y3	Durante estos episodios premenstruales (es decir antes de la regla pero no durante cualquier otro tiempo en el ciclo), tiene la mayoría de las veces los siguientes problemas:			
a	¿Se siente triste, baja de moral, deprimida, desesperada, o autocrítica?	NO	SÍ	3
b	¿Se siente particularmente ansiosa, tensa, agitada o nerviosa?	NO	SÍ	4
c	¿Frecuentemente se siente triste o turbada o es usted particularmente sensitiva a los comentarios de los demás?	NO	SÍ	5
d	¿Se siente irritable, enfadadiza o argumentativa?	NO	SÍ	6
	¿MARCÓ SÍ 1 O MÁS RESPUESTAS DE Y3?	➡ NO	SÍ	7
e	¿Está menos interesada en sus actividades, tales como su trabajo, sus pasatiempos o reuniones con sus amigos?	NO	SÍ	8
f	¿Tiene dificultad concentrándose?	NO	SÍ	9
g	¿Se siente agotada, se cansa con facilidad o no tiene energía?	NO	SÍ	10
h	¿Cambia su apetito o come en demasía o tiene antojos por ciertas comidas?	NO	SÍ	11
i	¿Tiene dificultad durmiendo o duerme excesivamente?	NO	SÍ	12
j	¿Se siente abrumada o fuera de control?	NO	SÍ	13
k	¿Tiene síntomas físicos como hinchazones o molestias en los senos, dolores de cabeza, dolor en los músculos o articulaciones, se siente hinchada o siente que gana peso?	NO	SÍ	14

¿MARCÓ SÍ EN 5 O MAS RESPUESTAS DE Y3?

SI SÍ, EL DIAGNÓSTICO DEBE DE SER CONFIRMADO CON FUTURAS EVALUACIONES DIARIAS DURANTE POR LO MENOS 2 CICLOS CONSECUTIVOS.

NO SÍ
Probable Trastorno
Disfórico Premenstrual
ACTUAL



Z. TRASTORNO MIXTO DE ANSIEDAD Y DEPRESIÓN

ANTES DE UTILIZAR ESTE MODULO COMPLETE PRIMERO TODOS LOS MODULOS DE ANSIEDAD Y TRASTORNOS DEL ESTADO DE ANIMO.

(⇒ SIGNIFICA: IR A LA CASILLA DIAGNÓSTICA Y CIRCULAR NO)

[SALTE ESTE TRASTORNO SI LOS SINTOMAS DEL PACIENTE CUMPLEN CON LOS CRITERIOS DIAGNOSTICOS DE CUALQUIER OTRO TRASTORNO Y CODIFIQUE NO EN LA CASILLA DIAGNOSTICA.]

Z1	¿Ha estado consistentemente deprimido o desanimado por lo menos un mes?	⇒ NO	SÍ	1
Z2	Cuando se sentía deprimido, tuvo algunos de los siguientes síntomas por lo menos un mes:			
a.	¿Tenía dificultad para concentrarse o notaba que la mente se le quedaba en blanco?	NO	SÍ	2
b.	¿Tenía dificultad para dormir (dificultad para quedarse dormido, se despertaba a media noche, se despertaba temprano en la mañana o dormía excesivamente)?	NO	SÍ	3
c.	¿Se sentía cansado o sin energía?	NO	SÍ	4
d.	¿Se sentía irritable?	NO	SÍ	5
e.	¿Se preocupaba persistentemente por lo menos un mes?	NO	SÍ	6
f.	¿Lloraba con facilidad?	NO	SÍ	7
g.	¿Estaba siempre en alerta de posibles peligros?	NO	SÍ	8
h.	¿Temía que pasara lo peor?	NO	SÍ	9
i.	¿Se sentía desesperanzado hacia el futuro?	NO	SÍ	10
j.	¿Tenía la autoestima baja o se sentía inútil?	NO	SÍ	11
	Resumen de Z2: ¿MARCÓ SÍ EN 4 O MÁS RESPUESTAS DE Z2?	⇒ NO	SÍ	
Z3	¿Le han causado estos síntomas una gran angustia o han afectado su habilidad para funcionar en el trabajo, socialmente, o en otra forma importante?	⇒ NO	SÍ	12
Z4	a. ¿Había tomado algún tipo de drogas o medicamentos, justo antes del comienzo de estos síntomas?			
	b. ¿Había padecido de alguna enfermedad médica, justo antes del comienzo de estos síntomas?			
	BAJO EL PUNTO DE VISTA DEL ENTREVISTADOR/A: ¿Es alguna de estas posiblemente la causa directa de los síntomas del paciente?			
	¿SE HA DESCARTADO UNA CAUSA ORGÁNICA?	⇒ NO	SÍ	INCIERTO 13

Z5 a. Los síntomas del paciente cumplen con los criterios para :

Episodio Depresivo Mayor DE POR VIDA	→ NO	SÍ	14
Trastorno Distímico DE POR VIDA	→ NO	SÍ	15
Trastorno de Angustia DE POR VIDA	→ NO	SÍ	16
Trastorno de Ansiedad Generalizada DE POR VIDA	→ NO	SÍ	17

b. Los síntomas del paciente ACTUALMENTE cumplen con los criterios para:

cualquier otro trastorno de ansiedad	→ NO	SÍ	18
cualquier otro trastorno del estado del ánimo	→ NO	SÍ	19

c. Los síntomas del paciente son mejor explicados por algún otro trastorno psiquiátrico.

→ NO	SÍ	20
---------	----	----

Z6 ¿MARCÓ SÍ EN Z5c?

NO SÍ
TRASTORNO MIXTO
DE ANSIEDAD Y
DEPRESIÓN

ESTO CONCLUYE LA ENTREVISTA

DSM-IV/ICD-10 CÓDIGOS PARA DIAGNOSTICAR / FACTURAR LOS DIAGNÓSTICOS DE M.I.N.I.

Episodio Depresivo Mayor		Fobia Social (Trastorno de Ansiedad Social)	
Episodio Único/F32.x		300.23/F40.1	
296.20/F32.9	No especificado	Fobia Específica	
296.21/F32.0	Leve	300.29/F40.2	
296.22/F32.1	Moderado	Trastorno Obsesivo-Compulsivo	
296.23/F32.2	Grave sin síntomas psicóticos	300.30/F42.8	
296.24/F32.3	Grave con síntomas psicóticos	Trastorno de Ansiedad Generalizada	
296.25/F32.4	En remisión parcial	300.02/F41.1	
296.26/F32.4	En remisión total	Dependencia/Abuso de Sustancias	
Recidivante (recurrente)/F33.x		303.90/F10.2x	Dependencia de Alcohol
296.30/F33.9	No especificado	305.00/F10.1	Abuso de Alcohol
296.31/F33.0	Leve	305.20/F12.1	Abuso de Cannabis
296.32/F33.1	Moderado	305.30/F16.1	Abuso de Alucinógenos
296.33/F33.2	Grave sin síntomas psicóticos	305.40/F13.1	Abuso de Sedantes, Hipnóticos, o Anxiolíticos
296.34/F33.3	Grave con síntomas psicóticos	305.50/F11.1	Abuso de Opiáceos
296.35/F33.4	En remisión parcial	305.60/F14.1	Abuso de Cocaína
296.36/F33.4	En remisión total	305.70/F15.1	Abuso de Anfetaminas
Trastorno Distímico		305.90/F15.00	Intoxicación por Cafeína
300.4/F34.1		305.90/F18.1	Abuso de Inhalantes
Maníaco		305.90/	Abuso de Otras Sustancias
Bipolar I, Episodio Maníaco Único /F30.x		F19.00-F19.1	(o Desconocidas)
296.00	No especificado	305.90/F19.1	Abuso de Fenciclidina
296.01/F30.1	Leve	Trastornos Psicóticos	
296.02/F30.1	Moderado	295.10/F20.1x	Esquizofrenia, Tipo Desorganizado
296.03/F30.1	Grave sin síntomas psicóticos	295.20/F20.2x	Esquizofrenia, Tipo Catatónico
296.04/F30.2	Grave con síntomas psicóticos	295.30/F20.0x	Esquizofrenia, Tipo Paranoide
296.05/F30.8	En remisión parcial	295.40/F20.8	Trastorno Esquizofreniforme
296.06/F30.8	En remisión total	295.60/F20.5x	Esquizofrenia, Tipo Residual
Bipolar I, Episodio Más Reciente: Maníaco /F31.x		295.70/F25.x	Trastorno Esquizoafectivo
296.40/F31.0	Hipomaniaco	295.90/F20.3x	Esquizofrenia, Tipo No Diferenciado
296.40	No especificado	297.10/F22.0	Trastorno Delirante
296.41/F31.1	Leve	297.30/F24	Trastorno Psicótico Compartido
296.42/F31.1	Moderado	293.81/F06.2	Trastorno Psicótico debido a.... (indicar enfermedad médica) con Ideas Delirantes
296.43/F31.1	Grave sin síntomas psicóticos	293.82/F06.0	Trastorno Psicótico debido a.... (indicar enfermedad médica) con Alucinaciones
296.44/F31.2	Grave con síntomas psicóticos	293.89/F06.4	Trastorno de Ansiedad debido a... (indicar enfermedad médica)
296.45/F31.7	En remisión parcial	293.89/F06.x	Trastorno Catatónico debido a.... (indicar enfermedad médica)
296.46/F31.7	En remisión total	298.80/F23.xx	Trastorno Psicótico Breve
Bipolar I, episodio más reciente: depresivo /F31.x		298.90/F29	Trastorno Psicótico No Especificado (NOS)
296.50	No especificado	Anorexia Nerviosa	
296.51/F31.3	Leve	307.10/F50.0	
296.52/F31.3	Moderado	Bulimia Nerviosa	
296.53/F31.4	Grave sin síntomas psicóticos	307.51/F50.2	
296.54/F31.5	Grave con síntomas psicóticos	Estado por Estrés Postraumático	
296.55/F31.7	En remisión parcial	309.81/F43.1	
296.56/F31.7	En remisión total	Riesgo de Suicidio	
Bipolar I, episodio más recientes: mixto /F31.6		no tiene un código asignado	
296.60	No especificado	Trastorno Antisocial de la Personalidad	
296.61/F31.3	Leve	301.70/F60.2	
296.62/F31.3	Moderado	Trastornos Somatomorfos	
296.63/F31.4	Grave sin síntomas psicóticos	300.81/F45.0	Trastorno de Somatización
296.64/F31.5	Grave con síntomas psicóticos	300.70/F45.2	Hipocondría
296.65/F31.7	En remisión parcial	300.70/F45.2	Trastorno Dismórfico Corporal
296.66/F31.7	En remisión total		
296.70/F31.9	Trastorno Bipolar I, Episodio Mas Reciente: No Especificado		
296.80/F31.9	Trastorno Bipolar I, No Especificado (NOS)		
296.89/F31.8	Trastorno Bipolar II		
Trastorno de Angustia /F40.01			
300.01/F41.0	Sin Agorafobia		
300.21/F40.01	Con Agorafobia		
Agorafobia			
300.22/F40.00	Sin Historial de Trastorno de Angustia		

Trastorno por dolor

- 307.80/F45.4 Trastorno por Dolor Asociado a Factores Psicológicos
- 307.89/F45.4 Trastorno por Dolor Asociado a Factores Psicológicos y a una Enfermedad Médica

Trastorno Disocial (Trastorno de Conducta)

312.80/F91.8

Trastorno por Déficit de Atención

- 314.01/F90.0 Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad, Tipo Combinado
- 314.00/F98.8 Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad, Tipo con predominio del Déficit de Atención
- 314.01/F90.0 Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad, Tipo con predominio Hiperactivo-Impulsivo

Trastornos Adaptativos

- 309.00/F43.20 Trastorno Adaptativo con Estado de Ánimo Depresivo
- 309.24/F43.28 Trastorno Adaptativo con Ansiedad
- 309.28/F43.22 Trastorno Adaptativo con Ansiedad y Estado de Ánimo Depresivo
- 309.30/F43.24 Trastorno Adaptativo con Alteración del Comportamiento
- 309.40/F43.25 Trastorno Adaptativo con Alteración Mixta de las Emociones y el Comportamiento
- 309.90/F43.9 Trastorno Adaptativo No Especificado

Trastorno Disfórico Premenstrual

no tiene un código asignado

CRITERIOS PARA EXCLUIR OTROS TRASTORNOS DEL EJE I

En el caso de comorbilidad, el siguiente algoritmo (o jerarquía de trastornos basada en el DSM IV) se puede utilizar para reducir el número de trastornos comórbidos a aquellos que probablemente sean clínicamente significativos.

Pregunta

¿Están los síntomas de X limitados exclusivamente o mejor explicados por Y, Z? Sí ☐ No ☐
Si se hace el diagnóstico X, vaya a la pregunta, inserte el diagnóstico X en la columna 1 y el diagnóstico Y, Z correspondiente en la Columna 2.

En cualquier combinación donde:

Diagnóstico X		Diagnóstico Y, Z, etc.
A Episodio Depresivo Mayor	existe, déjelo al menos que el trastorno quede exclusivamente restringido o mejor explicado por el diagnóstico Y, Z	Episodio maníaco, hipomaníaco o mixto. Trastorno Esquizoafectivo. Trastorno Delirante o Trastorno Psicótico no especificado.
B Trastorno Distímico		Episodio Depresivo Mayor o Maníaco
C Riesgo de Suicidio		Puede coexistir con cualquier otro Trastorno del Eje I
D Episodio Hipo (Maníaco)	" "	Episodio Depresivo Mayor concurrente en la misma semana = episodio mixto
E Trastorno de Angustia	" "	Fobia Social, Fobia Específica, Trastorno Obsesivo-Compulsivo, Estado por Estrés Postraumático
F Agorafobia	" "	Fobia Social, Fobia Específica, Trastorno Obsesivo-Compulsivo, Estado por Estrés Postraumático
G Fobia Social (Trastorno de Ansiedad Social)	" "	Trastorno de Angustia o Agorafobia
H Fobia Específica	" "	Trastorno de Angustia o Agorafobia o Trastorno Obsesivo-Compulsivo o Trastorno por estrés postraumático
I Trastorno Obsesivo-Compulsivo	" "	Cualquier otro Trastorno del Eje I
J Estado por Estrés Postraumático	" "	Agorafobia
K Dependencia/Abuso de alcohol	" "	Puede coexistir con cualquier otro Trastorno del Eje I
L Dependencia/Abuso de Sustancias (No-alcohólicas)	" "	Puede coexistir con cualquier otro Trastorno del Eje I
M Trastornos Psicóticos	" "	Puede coexistir con cualquier otro Trastorno del Eje I
N Anorexia Nerviosa	" "	Puede coexistir con cualquier otro Trastorno del Eje I
O Bulimia Nerviosa	" "	Puede coexistir con cualquier otro Trastorno del Eje I
P Trastorno de Ansiedad Generalizada	" "	Episodio Depresivo Mayor, Trastorno Distímico, Episodio Maníaco, Trastorno de Angustia, Trastornos Psicóticos, Fobia Social, Fobia Específica, Trastorno Obsesivo-Compulsivo, Trastorno por Estrés Postraumático, Trastorno de Ansiedad
Q Trastorno Antisocial de la Personalidad	" "	Maníaco o Psicótico
R Trastorno de Somatización	" "	Puede coexistir con cualquier otro Trastorno del Eje I
S Hipocondría	" "	Trastorno de Ansiedad Generalizada, Trastorno Obsesivo-Compulsivo, Episodio Depresivo Mayor, Trastorno de Angustia, Trastorno de Ansiedad de Separación, otro Trastorno Somatomorfo, Trastorno Delirante, Trastorno Dismórfico Corporal
T Trastorno Dismórfico Corporal	" "	Episodio Depresivo Mayor, Trastorno de Angustia, Anorexia Nerviosa, Fobia Social, Fobia Específica, Trastorno Obsesivo-Compulsivo, Trastorno por Estrés Postraumático, Psicótico

U Trastorno por Dolor	"	"	Episodio Depresivo Mayor, Maníaco, Trastorno de Angustia, Trastorno de Ansiedad Generalizada, Trastorno Obsesivo-Compulsivo, Trastorno por Estrés Postraumático, Fobia Social, Fobia Específica, Trastornos Psicóticos, Dispareunia
V Trastorno Disocial (conducta)	"	"	Puede coexistir con cualquier otro Trastorno del Eje I, ADHD
W Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad	"	"	Psicótico, Maníaco, Trastorno de Ansiedad, Episodio Depresivo Mayor, Trastorno Disocial (conducta)
X Trastornos Adaptativos	"	"	Cualquier otro Trastorno del Eje I
Y Trastorno Disfórico Premenstrual	"	"	Trastorno de Angustia, Episodio Depresivo Mayor, Trastorno Distímico, o un Trastorno de la personalidad
Z Trastorno Mixto de Ansiedad y Depresión	"	"	Cualquier otro Trastorno Psicótico.

REFERENCIAS

- Sheehan DV, Lecrubier Y, Harnett-Sheehan K, Janavs J, Weiller E, Bonora LI, Keskiner A, Schinka J, Knapp E, Sheehan MF, Dunbar GC. Reliability and Validity of the MINI International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): According to the SCID-P. *European Psychiatry*. 1997; 12:232-241.
- Lecrubier Y, Sheehan D, Weiller E, Amorim P, Bonora I, Sheehan K, Janavs J, Dunbar G. The MINI International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.) A Short Diagnostic Structured Interview: Reliability and Validity According to the CIDI. *European Psychiatry*. 1997; 12: 224-231.
- Sheehan DV, Lecrubier Y, Harnett-Sheehan K, Amorim P, Janavs J, Weiller E, Hergueta T, Baker R, Dunbar G: The Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): The Development and Validation of a Structured Diagnostic Psychiatric Interview. *J Clin Psychiatry* 1998;59(suppl 20):22-33.
- Amorim P, Lecrubier Y, Weiller E, Hergueta T, Sheehan D: DSM-III-R Psychotic Disorders: procedural validity of the Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.). Concordance and causes for discordance with the CIDI. *European Psychiatry*. 1998; 13:26-34.

Traducciones M.I.N.I. 4.4 o versiones previas

Africano	
Árabe	
Alemán	I. v. Denffer, M. Ackenheil, R. Dietz-Bauer
Bulgarian	
Bengali	
Checo	
Chino	
Croatian	
Danés	P. Bech
Español	L. Ferrando, J. Bobes-García, J. Gilbert-Rahola, Y. Lecrubier
Estonian	
Farsi/Persa	
Finnish	M. Heikkinen, M. Lijeström, O. Tuominen
Francés	Y. Lecrubier, E. Weiller, L. Bonora, P. Amorim, J.P. Lepine
Griego	S. Beratis
Gujarati	
Hebreo	J. Zohar, Y. Sasson
Hindi	
Holandés/Flamenco	E. Griez, K. Shruers, T. Overbeek, K. Demyttenaere
Húngaro	I. Bitter, J. Balazs
Icelandic	
Inglés	D. Sheehan, J. Janavs, R. Baker, K. Harnett-Sheehan, E. Knapp, M. Sheehan
Italiano	L. Bonora, L. Conti, M. Piccinelli, M. Tansella, G. Cassano, Y. Lecrubier, P. Donda, E. Weiller
Japonés	
Koreano	
Latvian	V. Janavs, J. Janavs, I. Nagobads
Noruego	G. Pedersen, S. Blomhoff
Polaco	M. Masiak, E. Jasiak
Portugués	
Portugués-Brazil	P. Amorim
Punjabi	
Rumano	
Ruso	
Serbio	I. Timotijevic
Setswana	
Slovenian	M. Kocmur
Sueco	M. Waern, S. Andersch, M. Humble
Turco	T. Örnek, A. Keskiner, I. Vahip
Urdu	
Vasco	

M.I.N.I. 4.6/5.0, M.I.N.I. Plus 4.6/5.0 v M.I.N.I. Screen 5.0:

R. Emsley
O. Osman, E. Al-Radi
G. Stotz, R. Dietz-Bauer, M. Ackenheil
Dr. Hranov
H. Banerjee, A. Banerjee
P. Zvlosky
L. Carroll, K-d Juang
In preparation
P. Bech, T. Schütze
L. Ferrando, L. Franco-Alfonso, M. Soto,
J. Bobes-García, O. Soto, L. Franco
L.G. Shlik, A. Aluoja, E. Khil
K. Khooshabi, A. Zomorodi
M. Heikkinen, M. Lijeström, O. Tuominen
Y. Lecrubier, E. Weiller, P. Amorim, T. Hergueta
T. Calligas, S. Beratis
M. Patel, B. Patel
R. Barda, I. Levinson
C. Mittal, K. Batra, S. Gambhir
I. Van Vliet, H. Leroy, H. van Megen
I. Bitter, J. Balazs
J.G. Stefansson
D. Sheehan, R. Baker, J. Janavs, K. Harnett-Sheehan,
M. Sheehan
L. Conti, A. Rossi, P. Donda
H. Watanabe, T. Otsubo
In preparation
V. Janavs, J. Janavs
K.A. Leiknes, U. Malt, E. Malt, S. Leganger
M. Masiak, E. Jasiak
P. Amorim, T. Guterres
P. Amorim
A. Gahunia, S. Gambhir
O. Driga
A. Bystritsky, E. Selivra, M. Bystritsky
I. Timotijevic
K. Ketlogetswe
M. Kocmur
C. Allgulander, M. Waern, A. Brimse, M. Humble,
H. Agren
T. Örnek, A. Keskiner
A. Taj, S. Gambhir
En preparación

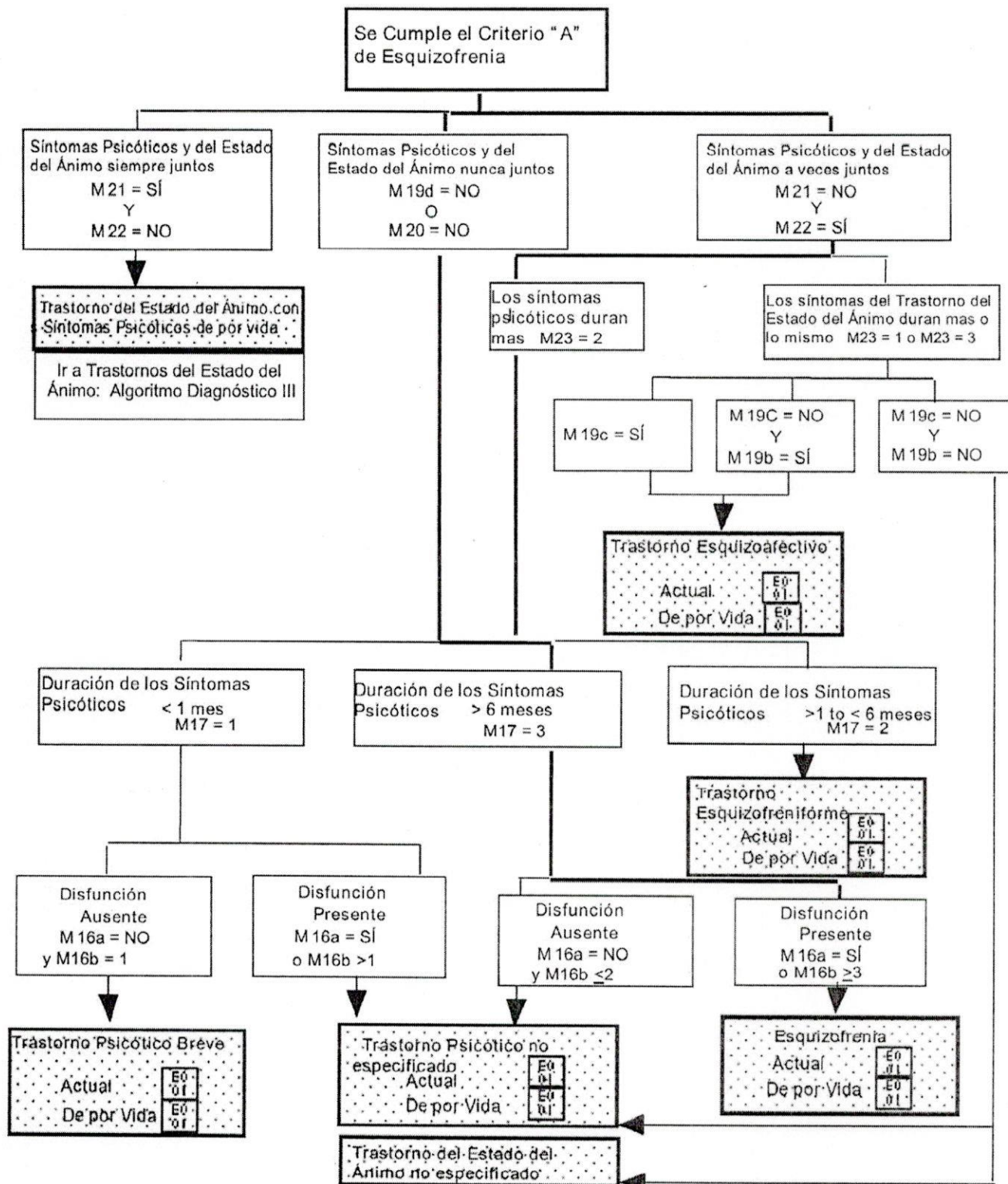
Un estudio de validez de este instrumento fue posible, en parte, por una beca del SmithKline Beecham y la European Commission.

Los autores dan su agradecimiento a:

- Dra. Pauline Powers por sus recomendaciones en los módulos sobre Anorexia Nerviosa y Bulimia.
- Dr. Humberto Nágera por sus recomendaciones en los módulos de Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad.
- Drs. Jonathan Cohen and Donald Klein por sus recomendaciones en el módulo de Trastorno de Angustia del M.I.N.I. Plus.
- Prof. Istvan Bitter and Dr. Judit Balazs por sus recomendaciones en el módulo de Trastorno de Mixto de Ansiedad y Depresión.

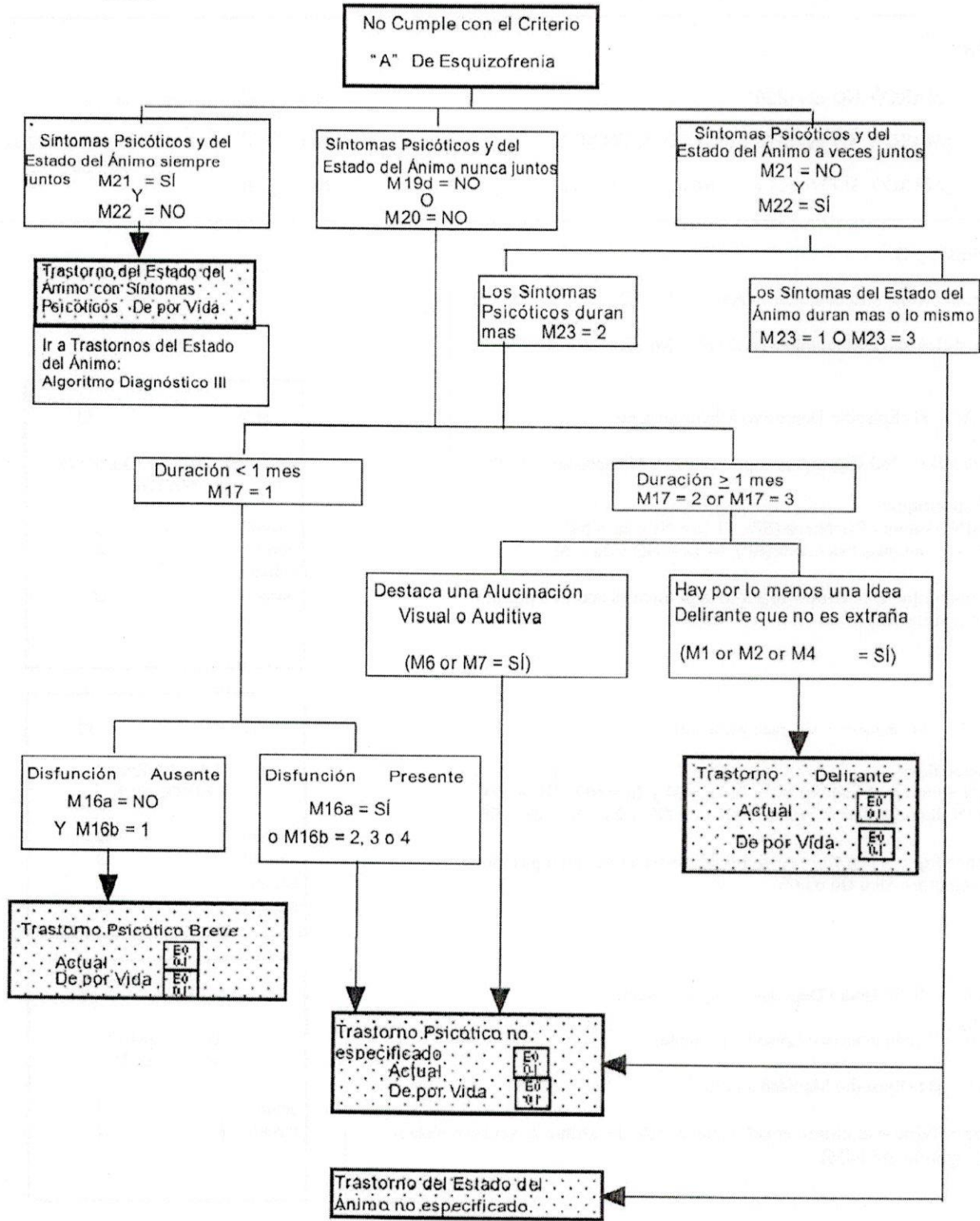
TRASTORNOS PSICÓTICOS: ALGORITMO DIAGNÓSTICO I

Circular la casilla del diagnóstico apropiado para ambos diagnósticos el actual y el de por vida. Un diagnóstico positivo excluye los demás. Si en este momento no se cumple el criterio "A" de esquizofrenia, pero sí se cumple el de por vida, los diagnósticos de por vida y el actual pudieran diferir.



TRASTORNOS PSICÓTICOS: ALGORITMO DIAGNÓSTICO II

Circular la casilla del diagnóstico apropiado para ambos diagnósticos el actual y el de por vida.
Un diagnóstico positivo excluye los demás. Si en este momento no cumple el criterio "A" de esquizofrenia, pero sí se cumple el de por vida, los diagnósticos de por vida y el actual pudieran diferir.



TRASTORNOS DEL ESTADO DEL ÁNIMO: ALGORITMO DIAGNÓSTICO III

Consultar Secciones: A [Episodio Depresivo Mayor]
 D [Episode (Hipo)maníaco]
 M [Trastornos Psicóticos]

SECCIÓN M:

1 a	¿MARCÓ NO EN M20?	NO	SÍ	→	IR A 2c
b	¿MARCÓ NO EN M21 y MARCÓ SÍ EN M22?	NO	SÍ	→	CODIFIQUE NO EN 2c, 2d y 2e
c	¿MARCÓ SÍ EN M21 o MARCÓ NO EN M22?	NO	SÍ		

SECCIONES A y D:

- 2 a ¿Identificó una idea delirante en A3e? No ☐ Sí ☐
- b ¿Identificó una idea delirante en D3a? No ☐ Sí ☐

- c ¿Si A8 = SÍ (Episodio Depresivo Mayor presente)
y
D6 y D7 = NO (Episodios Hipomaniaco y Maníaco ausentes)?
- Especifique:
SIN Síntomas Psicóticos (SP): SI 1a = SÍ y 2a = NO
CON Síntomas Psicóticos (SP): SI 1a = NO y 2a = SÍ
- Especifique si el último episodio depresivo es actual o pasado
(Pregunta A8)

NO	SÍ
EPISODIO DEPRESIVO MAYOR	
sin SP	<input type="checkbox"/>
con SP	<input type="checkbox"/>
actual	<input type="checkbox"/>
pasado	<input type="checkbox"/>

- d ¿Es D7 = SÍ (Episodio Maníaco presente)?
- Especifique:
SIN Síntomas Psicóticos (SP): SI 1a = SÍ y 2a = NO y 2b = NO
CON Síntomas Psicóticos (SP): SI 1a = NO y 2a = SÍ y 2b = SÍ
- Especifique si el último episodio depresivo es actual o pasado
(Preguntas A8 o D6 o D7)

NO	SÍ
TRASTORNO BIPOLAR I	
sin SP	<input type="checkbox"/>
con SP	<input type="checkbox"/>
actual	<input type="checkbox"/>
pasado	<input type="checkbox"/>

- e ¿Es A8 = SÍ (Episodio Depresivo Mayor presente)
y
D6 = SÍ (Hipomaniaco Episodio presente)
y
D7 = NO (Episodio Maníaco ausente)?
- Especifique si el último episodio del estado del ánimo es actual o pasado
(Preguntas A8 o D6)

NO	SÍ
TRASTORNO BIPOLAR II	
actual	<input type="checkbox"/>
pasado	<input type="checkbox"/>

APÉNDICE F

ESCALA DE IMPRESIÓN CLÍNICA GLOBAL

10.1. Escala de Impresión Clínica Global (Clinical Global Impression, CGI)

Gravedad de la enfermedad (CGI-SI)

Basándose en su experiencia clínica, ¿cuál es la gravedad de la enfermedad en el momento actual?

0. No evaluado
1. Normal, no enfermo
2. Dudosamente enfermo
3. Levemente enfermo
4. Moderadamente enfermo
5. Marcadamente enfermo
6. Gravemente enfermo
7. Entre los pacientes más extremadamente enfermos

Mejoría global (CGI-GI)

Comparado con el estado inicial, ¿cómo se encuentra el paciente en estos momentos? (Puntúe la mejoría total independientemente de que a su juicio se deba o no por completo al tratamiento)

0. No evaluado
1. Mucho mejor
2. Moderadamente mejor
3. Levemente mejor
4. Sin cambios
5. Levemente peor
6. Moderadamente peor
7. Mucho peor

APÉNDICE G

ESCALA DE HAMILTON PARA LA ANSIEDAD

7.1. Escala de Hamilton para la Ansiedad (Hamilton Anxiety Rating Scale, HARS)

Definición operativa de los ítems	Puntos				
1. <i>Humor ansioso</i> (inquietud, espera de lo peor, aprensión [anticipación temerosa], irritabilidad)	0	1	2	3	4
2. <i>Tensión</i> (sensación de tensión, fatigabilidad, imposibilidad de relajarse, llanto fácil, temblor, sensación de no poder quedarse en un lugar)	0	1	2	3	4
3. <i>Miedos</i> (a la oscuridad, a la gente desconocida, a quedarse solo, a los animales grandes, a las multitudes, etc.)	0	1	2	3	4
4. <i>Insomnio</i> (dificultad para conciliar el sueño, sueño interrumpido, sueño no satisfactorio con cansancio al despertar, malos sueños, pesadillas, terrores nocturnos)	0	1	2	3	4
5. <i>Funciones intelectuales</i> (dificultad de concentración, mala memoria)	0	1	2	3	4
6. <i>Humor deprimido</i> (falta de interés, no disfruta con sus pasatiempos, depresión, despertar precoz, variaciones del humor a lo largo del día)	0	1	2	3	4
7. <i>Síntomas somáticos generales (musculares)</i> (dolores y molestias musculares, rigidez muscular, sacudidas clónicas, rechinar de dientes, voz poco firme o insegura)	0	1	2	3	4
8. <i>Síntomas somáticos generales (sensoriales)</i> (zumbidos de oídos, visión borrosa, sofocos o escalofríos, sensación de debilidad, sensación de hormigueo)	0	1	2	3	4
9. <i>Síntomas cardiovasculares</i> (taquicardia, palpitaciones, dolores en el pecho, latidos vasculares, extrasístoles)	0	1	2	3	4
10. <i>Síntomas respiratorios</i> (peso en el pecho o sensación de opresión torácica, sensación de ahogo, suspiros, falta de aire)	0	1	2	3	4
11. <i>Síntomas gastrointestinales</i> (dificultad para tragar, meteorismo, dispepsia, dolor antes o después de comer, sensación de ardor, distensión abdominal, pirosis, náuseas, vómitos, sensación de estómago vacío, cólicos abdominales, borborismos, diarrea, estreñimiento)	0	1	2	3	4
12. <i>Síntomas genitourinarios</i> (amenorrea, metrorragia, micciones frecuentes, urgencia de la micción, desarrollo de frigidez, eyaculación precoz, impotencia)	0	1	2	3	4
13. <i>Síntomas del sistema nervioso autónomo</i> (sequedad de boca, enrojecimiento, palidez, sudoración excesiva, vértigos, cefaleas de tensión, piloerección)	0	1	2	3	4
14. <i>Comportamiento durante la entrevista</i> - General: el sujeto se muestra tenso, incómodo, agitación nerviosa de las manos, se frota los dedos, aprieta los puños, inestabilidad, postura cambiante, temblor de manos, ceño fruncido, facies tensa, aumento del tono muscular, respiración jadeante, palidez facial - Fisiológico: traga saliva, eructa, taquicardia de reposo, frecuencia respiratoria superior a 20 resp./min, reflejos tendinosos vivos, temblor, dilatación pupilar, exoftalmia, mioclonías palpebrales	0	1	2	3	4

APÉNDICE H

ESCALA PARA EL TRASTORNO DE ANSIEDAD GENERALIZADA

GAD-7

Durante las últimas dos semanas ¿qué tan seguido le ha molestado...

		Para nada (0)	Algunos días (1)	Más de la mitad de los días (2)	Casi todos los días (3)
1	Sentirse nervioso(a), ansioso(a), o inquieto?				
2	No poder parar o controlar la preocupación?				
3	Preocuparse mucho sobre diferentes cosas?				
4	Tener problemas para relajarse?				
5	Sentirse tan agitado que no se puede sentarse quieto(a)?				
6	Enojarse o molestarse muy fácilmente?				
7	Sentirse con miedo, como si algo muy malo fuera a suceder?				

Si dijo si a alguno de estos problemas ¿qué tanto estos problemas le han hecho difícil su trabajo,
hacerse cargo de su casa o relacionarse con otras personas?

__Nada difícil __Algo difícil __Muy difícil __Extremadamente difícil

GAD-7 desarrollado por Dr. Robert L. Spitzer, Dr. K. Kroenke, et al.

APÉNDICE I

ESCALA DE DEPRESIÓN DE MONTGOMERY-ASBERG

Versión validada en español de la escala Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS)¹⁰⁶

La evaluación debería basarse en una entrevista clínica que va desde preguntas de carácter general sobre los síntomas hasta preguntas más detalladas que permiten una evaluación precisa de la gravedad. El evaluador debe decidir si la valoración corresponde a las respuestas definidas en los niveles de la escala (0, 2, 4, 6) o a las situadas entre ellas (1, 3, 5).

Es importante recordar que sólo en contadas ocasiones se encuentra a algún/a paciente deprimido/a que no puede ser valorado/a dentro de los apartados de la escala. Si no se puede obtener respuestas precisas del paciente, debe usarse cualquier dato relevante, así como la información procedente de otras fuentes como base para la valoración, de acuerdo con la práctica clínica habitual.

Por favor, marque la casilla adecuada para cada apartado.

Ítems	Criterios operativos de valoración
1. Tristeza observada Representa el abatimiento, la melancolía y la desesperación (algo más que una simple tristeza normal y pasajera) que se refleja en la manera de hablar, la expresión facial y la postura. Evalúe el grado de incapacidad para animarse.	0. Sin tristeza 1. 2. Parece decaído/a pero se anima sin dificultad 3. 4. Parece triste y desgraciado/a la mayor parte del tiempo 5. 6. Parece siempre desgraciado/a. Extremadamente abatido/a
2. Tristeza declarada por el paciente Representa un estado de ánimo depresivo que se siente, sin tener en cuenta si se refleja en la apariencia o no. Incluye tristeza, abatimiento o el sentimiento de que no hay esperanza y nada ni nadie puede ayudarlo. Evalúe de acuerdo con la intensidad, la duración y la medida en que el estado de ánimo se ve influido por los acontecimientos.	0. Tristeza esporádica según las circunstancias 1. 2. Triste o decaído/a, pero se anima sin dificultad 3. 4. Sentimientos generalizados de tristeza o melancolía. El estado de ánimo todavía se ve influido por circunstancias externas 5. 6. Abatimiento, desdicha o tristeza continuada o invariable
3. Tensión interna Representa sentimientos de malestar mal definido, irritabilidad, confusión interna y tensión mental hasta llegar al pánico, terror o angustia. Evalúe de acuerdo con la intensidad, frecuencia, duración y la medida en que se busca consuelo.	0. Apacible. Sólo tensión interna pasajera 1. 2. Sentimientos ocasionales de nerviosismo y malestar indefinido 3. 4. Sentimientos continuados de tensión interna o pánico intermitente que el sujeto sólo puede dominar con alguna dificultad 5. 6. Terror o angustia tenaz. Pánico irresistible
4. Sueño reducido Representa la reducción de la duración o profundidad del sueño comparada con las pautas normales del sujeto cuando se encuentra bien.	0. Duermo como siempre 1. 2. Ligera dificultad para dormirse o sueño ligeramente reducido, sueño ligero o perturbado 3. 4. Sueño reducido o interrumpido durante al menos 2 h 5. 6. Menos de 2 o 3 h de sueño
5. Apetito reducido Representa la sensación de pérdida de apetito comparada con el que tiene cuando se encuentra bien. Evalúe según la pérdida del deseo por la comida o la necesidad de forzarse a sí mismo/a para comer.	0. Apetito normal o aumentado 1. 2. Apetito ligeramente reducido 3. 4. Sin apetito. La comida es insípida 5. 6. Necesita persuasión para comer algo

6. Dificultades para concentrarse Representa las dificultades para centrar los pensamientos en algo hasta llegar a la falta de concentración incapacitante. Evalúe según la intensidad, frecuencia y grado de incapacidad resultante.	0. Ninguna dificultad para concentrarse 1. 2. Dificultades ocasionales para centrar los pensamientos 3. 4. Dificultades para concentrarse y seguir una idea que reduce la capacidad de leer o mantener una conversación 5. 6. Incapaz de leer o mantener una conversación si no es con gran dificultad
7. Lasitud Representa la dificultad para empezar algo o la lentitud para iniciar y realizar las actividades diarias.	0. Casi sin dificultad para empezar algo. Sin apatía 1. 2. Dificultades para empezar actividades 3. 4. Dificultades para empezar actividades rutinarias sencillas que se llevan a cabo con esfuerzo 5. 6. Lasitud total. Incapaz de hacer nada sin ayuda
8. Incapacidad para sentir Representa la experiencia subjetiva de un menor interés por el entorno o por actividades que habitualmente dan placer. La capacidad para reaccionar con la emoción adecuada a las circunstancias o personas se ve reducida.	0. Interés normal por el entorno y por otras personas 1. 2. Menor capacidad para disfrutar de las cosas que normalmente le interesan 3. 4. Pérdida de interés por el entorno. Pérdida de sentimientos respecto a los amigos y conocidos 5. 6. La experiencia de estar emocionalmente paralizado, incapacidad para sentir enfado, pena o placer y una total o incluso dolorosa falta de sentimientos hacia los parientes próximos y amigos
9. Pensamientos pesimistas Representa los pensamientos de culpabilidad, inferioridad, autorreproche, pecado, remordimiento y ruina.	0. Sin pensamientos pesimistas 1. 2. Ideas variables de fracaso, autorreproche o autodesprecio 3. 4. Autoacusaciones persistentes o ideas definidas, pero aún racionales, de culpabilidad o pecado. Cada vez más pesimista respecto al futuro 5. 6. Alucinaciones de ruina, remordimiento o pecado irredimible. Autoacusaciones que son absurdas e inquebrantables
10. Pensamientos suicidas Representa el sentimiento de que no vale la pena vivir, que desearía que le llegara una muerte natural, pensamientos suicidas y preparativos para el suicidio. Los intentos de suicidio en sí no deberían influir en la evaluación.	0. Disfruta de la vida o la acepta tal como viene 1. 2. Cansado de vivir. Sólo pensamientos suicidas pasajeros 3. 4. Probablemente estaría mejor muerto/a. Los pensamientos suicidas son habituales, y se considera el suicidio como una posible solución, pero sin ninguna intención o plan específico 5. 6. Planes explícitos de suicidio cuando se presente una oportunidad. Preparativos activos para el suicidio

Puntos de corte	No depresión	Leve	Moderada	Grave
	0-6	7-19	20-34	35-60

APÉNDICE J

ESCALA DE EFECTOS SECUNDARIOS

Rater Initials			Visit No.			Patient Initials			Has the rater changed from the previous rating?														
									Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>														
Subject ID									Time Performed (24 hours)						Date of Interview (DD/MMM/YYYY)								

Sociedad Escandinava de Psicofarmacología
 Comité de Investigaciones Clínicas (UKU)

Escala de calificación de efectos secundarios del UKU Escala para el registro de los efectos no deseados de los psicotrópicos

Manual

Versión en español, octubre de 1986

Miembros actuales del UKU:
 Odd Lingjærde, Gaustad Sykehus, N-0320 Oslo 3, Noruega
 Ulf Goran Ahlfors, Hesperia Sjukhus, SF-00260 Helsinki, Finlandia
 Per Bech, Psyk. afd. P, Centralsygehuset, DK-3400 Hillerod, Dinamarca
 Sven Jonas Dencker, Klinik II, Lillhagens Sjukhus, Box 3005, S-422 03 Hisings Backa 3, Suecia*
 Kjell Elgen, H. Lundbech A/S, Drammensveien 342, N-1324 Lysaker, Noruega.
 La Escala de calificación de efectos secundarios del UKU, en sus distintos idiomas, puede obtenerse a través de Symposion International,
 Karlebovej 91, DK-3400 Hillerod, Dinamarca.
 * Retirado del UKU en marzo de 1987; reemplazado por Borje Wistedt, Psyk. klin., Danderyds sjukhus, 18288 Danderyd, Suecia.
 Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P, et al: The UKU Side Effect Rating Scale: a new comprehensive rating scale for
 psychotropic drugs, and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. Acta Psychiatrica
 Scandinavica Suppl 76:1-100, 1987.

[illegible]

Observaciones generales

La evaluación de los síntomas individuales se logra mejor mediante una entrevista semiestructurada con el paciente durante la cual se repasa la escala punto por punto (aunque no necesariamente en el orden dado en el formulario). La entrevista debe complementarse con observación clínica e información obtenida del personal de la sala y los registros del caso.

Según se desprende del manual, la mayoría de los síntomas requieren una “evaluación aquí y ahora”, pero a menudo resulta adecuado evaluar el estado del paciente durante los tres días previos. Para algunos síntomas, la base de la evaluación será un período mayor de 72 horas, según se especifica en el manual (por ejemplo, cambios en el peso, alteraciones menstruales, convulsiones, dependencia física y psíquica).

Particularmente en el caso de los puntos que pertenecen al grupo de efectos secundarios psíquicos, puede haber discrepancias entre los síntomas que relata el paciente y los signos clínicos o hallazgos durante la entrevista. Como regla general, se debe dar prioridad a las observaciones clínicas.

Si por algún motivo no se puede evaluar un síntoma, debe indicarse colocando una cruz en la columna adecuada (No evaluado).

Es importante que la calificación sea independiente de la pregunta acerca de si el síntoma se considera o no inducido por el fármaco. La probabilidad de correlación con el tratamiento administrado debe indicarse en una columna aparte.

Cada punto se define mediante una escala de 4 puntos (0-1-2-3). En general, el grado 0 significa "ausente o dudosamente presente". Como regla general, el grado 0 se refiere a "normal" (el promedio de las personas sanas) y no al estado habitual del paciente. Se hacen excepciones a esta regla para algunos puntos donde es clínicamente más significativo referirse al estado habitual; es decir, el estado antes de que el paciente se enfermara. Esto se

aplica al sueño (puntos 1.7. y 1.8.), la actividad onírica (punto 1.9.), el peso (punto 4.5. y 4.6.), las alteraciones menstruales (puntos 4.7. y 4.8.) y también a los síntomas de trastornos sexuales (puntos 4.11. al 4.16.).

En general, los grados 1, 2 y 3 indican que un síntoma está presente en un grado leve, moderado o intenso, respectivamente. Los ejemplos dados para algunos puntos como ilustraciones de los puntos de la escala en cuestión deben considerarse guías y no componentes obligatorios de la definición operativa de los puntos.

La evaluación de una posible relación con el fármaco administrado debe realizarse en función del conocimiento previo del paciente y el criterio clínico. Es importante que esta evaluación se realice para todos los síntomas con calificación 1, 2 o 3.

Debe tenerse en cuenta que después de cada grupo principal (psíquicos, neurológicos, autónomos, otros), se ha dejado espacio para el registro de efectos secundarios adicionales.

En la evaluación global de efectos secundarios debe realizarse, de ser posible, una evaluación independiente tanto por parte del paciente como del entrevistador. La evaluación global debe realizarse en función del grado en el cual los efectos secundarios interfieren en el desempeño diario del paciente.

Al pie del formulario, el entrevistador debe registrar qué medidas se han tomado en función de la información registrada acerca de los efectos secundarios, utilizando la siguiente escala: 0 = ninguna medida, 1 = evaluación más frecuente del paciente, pero sin reducción de la dosis, y/o tratamiento farmacológico ocasional de los efectos secundarios, 2 = reducción de la dosis y/o tratamiento farmacológico continuo de los efectos secundarios, 3 = interrupción del fármaco o cambio a otra preparación.

Sunovion Lurasidone Protocol D1050302											
Patient Initials			Visit No.			Subject ID					

1.9 Aumento de la actividad onírica	
Debe evaluarse independientemente del contenido de los sueños y en función del promedio de horas dormidas durante las tres noches previas, en relación con la actividad onírica habitual previa a la enfermedad.	
0	Sin cambios en la actividad onírica o cambio dudoso en la actividad onírica.
1	Ligero aumento de la actividad onírica, que sin embargo no altera el sueño nocturno.
2	Aumento más pronunciado en la actividad onírica.
3	Aumento muy pronunciado de la actividad onírica.

1.10 Indiferencia emocional	
Disminución de la empatía del paciente, que conduce a la apatía.	
0	Sin indiferencia emocional o indiferencia emocional dudosa.
1	Ligera atenuación de la empatía del paciente.
2	Indiferencia emocional obvia.
3	Indiferencia pronunciada de manera tal que el paciente se comporta en forma apática en relación con su entorno.

2. Efectos secundarios neurológicos

2.1 Distonía	
Tipos agudos de distonía en forma de contracciones musculares tónicas localizadas en uno o varios grupos musculares, específicamente en la boca, la lengua y/o el cuello. La evaluación debe realizarse en función de los tres últimos días previos al examen.	
0	Sin distonía o distonía dudosa.
1	Espasmos muy ligeros o breves, por ejemplo en la musculatura de la mandíbula o del cuello.
2	Contracciones más pronunciadas de mayor duración y/o en una ubicación más amplia.
3	Formas notables de, por ejemplo, crisis oculógiras u opistótonos.

2.2 Rigidez	
Aumento del tono muscular de naturaleza general y uniforme, observado en función de una resistencia uniforme y continua a los movimientos pasivos de las extremidades. Se da especial importancia a los músculos alrededor de las articulaciones del codo y los hombros.	
0	Sin rigidez o rigidez dudosa.
1	Rigidez ligera en el cuello, los hombros y las extremidades. Debe ser posible observar la rigidez en función de la resistencia a los movimientos pasivos de las articulaciones del codo.
2	Rigidez media evaluada en función de la resistencia a los movimientos pasivos de las articulaciones del codo, por ejemplo.

Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P, et al: The UKU Side Effect Rating Scale: a new comprehensive rating scale for psychotropic drugs, and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. Acta Psychiatrica Scandinavica Suppl 76:1-100, 1987.

Sunovion Lurasidone Protocol D1050302												
Patient Initials			Visit No.			Subject ID						
						3	0	2				

3	Rigidez muy notable.
---	----------------------

Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P, et al: The UKU Side Effect Rating Scale: a new comprehensive rating scale for psychotropic drugs, and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. Acta Psychiatrica Scandinavica Suppl 76:1-100, 1987.

Sunovion_D1050302_020_Oral_Spanish (Mexico)_V1.0_2014_APR_01
 12SUN12000_D1050302_Oral_SOURCE_V2_2016_MAR_01

Sunovion Lurasidone Protocol D1050302												
Patient Initials			Visit No.			Subject ID						
						3	0	2				

2.3 Hipocinesia/Acinesia	
Movimientos lentos (bradicinesia), reducción de la expresión facial, reducción del balanceo de los brazos, reducción de la longitud del paso, que tal vez puede derivar en cese del movimiento (acinesia).	
0	Sin hipocinesia o hipocinesia dudosa.
1	Ligera reducción del movimiento, por ejemplo, leve reducción del balanceo de un brazo al caminar o leve reducción de las expresiones faciales.
2	Reducción más clara de la movilidad, por ejemplo, andar lento.
3	Reducción muy notable de la movilidad, al límite de la acinesia e incluida esta; p. ej., máscara de Parkinson y/o longitud del paso muy corta.

2.4 Hipercinesia	
Movimientos involuntarios, que con más frecuencia afectan la región orofacial en forma del llamado síndrome bucolinguomasticatorio. Sin embargo, a menudo también se observa en las extremidades, especialmente en los dedos, y con menos frecuencia en la musculatura del cuerpo y el sistema respiratorio. Se incluyen tanto las hipercinesias iniciales como las tardías.	
0	Sin hipercinesia o hipercinesia dudosa.
1	Hipercinesia ligera, solo presente de manera intermitente.
2	Hipercinesia moderada, presente la mayor parte del tiempo.
3	Hipercinesia grave, presente la mayor parte de tiempo junto con, por ejemplo, una protrusión notable de la lengua, abertura de la boca, hipercinesia facial, con o sin compromiso de las extremidades.

2.5 Temblor	
Este punto abarca todas las formas de temblor.	
0	Sin temblor o temblor dudoso.
1	Temblor muy ligero que no complica al paciente.
2	Temblor claro que complica al paciente; la amplitud del temblor de los dedos es inferior a 3 cm.
3	Temblor claro con una amplitud de más de 3 cm, que el paciente no puede controlar.

2.6 Acatisia	
Una sensación subjetiva y signos objetivos de inquietud muscular, particularmente en las extremidades inferiores, de manera tal que al paciente le puede resultar difícil permanecer sentado. La evaluación de este punto se basa en los signos clínicos observados durante la entrevista y también en el relato del paciente.	
0	Sin acatisia o acatisia dudosa.
1	Acatisia ligera; sin embargo, el paciente puede mantenerse quieto sin esfuerzo.
2	Acatisia moderada; sin embargo, el paciente puede, con cierto esfuerzo, permanecer sentado durante la entrevista.
3	Cuando el paciente debe ponerse de pie varias veces durante la entrevista debido a la acatisia.

Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P, et al: The UKU Side Effect Rating Scale: a new comprehensive rating scale for psychotropic drugs, and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. Acta Psychiatrica Scandinavica Suppl 76:1-100, 1987.

Sunovion D1050302_020... 12SUN12018_D1050302_UKU_SOURCE_2018_MAY_30

Sunovion Lurasidone Protocol D1050302											
Patient Initials			Visit No.			Subject ID					
						3	1	2			

2.7 Convulsiones epilépticas	
Solo deben registrarse aquí las convulsiones tónico-clónicas generalizadas.	
0	Sin convulsiones en los últimos 6 meses.
1	Una sola convulsión en los últimos 6 meses.
2	2 o 3 convulsiones en los últimos 6 meses.
3	Más de 3 convulsiones en los últimos 6 meses.

2.8 Parestesias	
Sensaciones de pinchazos, hormigueo o ardor en la piel.	
0	Sin parestesias o parestesias dudosas.
1	Parestesias leves, que apenas molestan al paciente.
2	Parestesias moderadas, que molestan claramente al paciente.
3	Parestesias graves, que molestan notablemente al paciente.

3. Efectos secundarios autónomos	
3.1 Trastornos de acomodación	
Dificultad para ver en forma clara e inconfundible de cerca (con o sin anteojos), mientras que el paciente ve claramente a larga distancia. Si el paciente usa anteojos bifocales, la afección debe evaluarse en función del uso de los anteojos para ver de lejos.	
0	Sin dificultad para leer el texto de un periódico común.
1	El paciente puede leer el texto del periódico, pero se le cansan los ojos rápidamente y/o debe sostener el periódico más alejado.
2	El paciente no puede leer el texto de un periódico común, pero aún logra leer textos impresos en letras más grandes.
3	El paciente puede leer letras grandes, como de un titular, solo con ayuda; por ejemplo, con una lupa.

3.2 Aumento de la salivación	
Aumento de la salivación no estimulada.	
0	Sin aumento o aumento dudoso de la salivación.
1	Aumento claro de la salivación, pero no molesto.
2	Aumento incómodo de la salivación; necesidad de escupir o tragar saliva con frecuencia; solo babeo excepcional.
3	Babeo frecuente o constante, tal vez con trastornos del habla concomitantes.

Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P, et al: The UKU Side Effect Rating Scale: a new comprehensive rating scale for psychotropic drugs, and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. Acta Psychiatrica Scandinavica Suppl 76:1-100, 1987.

Lurasidone Protocol D01050302											
Patient Initials			Visit No.			Subject ID					
							0	2			

3.11 Aumento de la tendencia a la sudoración	
Ubicada en todo el cuerpo, no solo en las palmas de las manos y en las plantas de los pies.	
0	Sin aumento de la tendencia a la sudoración o aumento de la tendencia a la sudoración dudoso.
1	Claramente presente, pero leve; por ejemplo, una sudoración profusa solo después de haber hecho un esfuerzo considerable.
2	Causa complicación, requiere el cambio frecuente de ropa, sudoración profusa después de una actividad moderada; por ejemplo, subir escaleras.
3	Sudoración profusa después de una actividad ligera o en reposo, el paciente está constantemente mojado, debe cambiarse la ropa varias veces al día y también debe cambiarse la ropa de dormir y/o la ropa de cama.

4. Otros efectos secundarios

4.1 Erupción	
En la hoja de puntaje, el tipo de erupción se clasifica en: a) morbiliforme, b) petequial, c) urticarial, d) psoriásico y e) no puede clasificarse. Se utiliza la siguiente clasificación:	
0	Sin erupción o erupción dudosa.
1	Localizada en menos del 5 por ciento de la superficie de la piel; por ejemplo, en las palmas de las manos.
2	Dispersa por toda la piel, pero cubre menos de 1/3 de la superficie de la piel.
3	Universal; es decir, cubre más de 1/3 de la superficie de la piel.

4.2 Prurito	
0	Sin prurito o prurito dudoso.
1	Prurito ligero.
2	Prurito pronunciado, en forma tal que el paciente sufre complicaciones. Puede haber marcas debido a que el paciente se rasca.
3	Prurito grave, que causa complicaciones notables al paciente. Se observan cambios bien definidos en la piel debido a que el paciente se rasca.

4.3 Fotosensibilidad	
Aumento de la sensibilidad a la luz solar.	
0	Sin fotosensibilidad o fotosensibilidad dudosa.
1	Ligera, pero no causa complicaciones.
2	Más pronunciada y causa complicaciones al paciente.
3	Tan pronunciada que es claramente necesario retirar el fármaco.

Sonovion Lurasidone Protocol D1050302													
Patient Initials			Visit No.			Subject ID							
						3	0	2					

4.4 Aumento de la pigmentación

Aumento de la pigmentación de la piel de color marrón u otro, a menudo localizado en partes de la piel expuestas a la luz.

0	Sin aumento de la pigmentación o aumento de la pigmentación dudoso.
1	Ligero aumento de la pigmentación.
2	Pigmentación tan notable, generalizada o localizada, que preocupa al paciente, pero no es evidente para las demás personas.
3	Pigmentación tan pronunciada que otras personas pueden observarla fácilmente.

4.5 Aumento de peso

La calificación debe realizarse en función del mes anterior.

0	Sin aumento de peso o aumento de peso dudoso durante el mes anterior.
1	Aumento de peso de 1 a 2 kg durante el mes anterior.
2	Aumento de peso de 3 a 4 kg durante el mes anterior.
3	Aumento de peso de más de 4 kg durante el mes anterior.

4.6 Pérdida de peso

0	Si pérdida de peso o pérdida de peso dudosa.
1	Pérdida de peso de 1 a 2 kg durante el mes anterior.
2	Pérdida de peso de 3 a 4 kg durante el mes anterior.
3	Pérdida de peso de más de 4 kg durante el mes anterior.

4.7 Menorragia

Hipermenorrea, polimenorrea o metrorragia durante los últimos 3 meses.

0	Sin aumento o aumento dudoso en la frecuencia o intensidad del flujo menstrual.
1	Hipermenorrea; es decir, el flujo menstrual es más intenso que de costumbre, pero los intervalos son normales.
2	Polimenorrea; es decir, el flujo menstrual ocurre con más frecuencia y es más intenso de lo normal.
3	Metrorragia; es decir, intervalos e intensidad irregulares, la pérdida de sangre es más frecuente e intensa comparada con el patrón habitual.

Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P, et al: The UKU Side Effect Rating Scale: a new comprehensive rating scale for psychotropic drugs, and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. Acta Psychiatrica Scandinavica Suppl 76:1-100, 1987.

Sonovion D1050302_326_UKU_Spanish (Mexico)_01_2014_APR_07.
126JUN12008 D1050302_UKU_SOURCE_v2_2013_MAY_30

Sunovion Lurasidone Protocol D1050302											
Patient Initials			Visit No.			Subject ID					
						3	0	2			

4.8 Amenorrea Hipomenorrea, oligomenorrea o amenorrea durante los últimos 3 meses.	
0	Sin reducción o reducción dudosa de la frecuencia o intensidad del flujo menstrual.
1	Hipomenorrea; es decir, sangrado uterino de cantidad menor que la normal, pero que ocurre a intervalos normales.
2	Oligomenorrea; es decir, intervalos prolongados en comparación con el estado habitual; la intensidad también puede ser menor que la habitual.
3	Amenorrea; es decir, ausencia de menstruación por más de 3 meses.

4.9 Galactorrea Aumento de la secreción de leche fuera de los períodos de lactancia.	
0	Sin galactorrea.
1	Presencia de galactorrea, pero en un grado muy ligero.
2	Presencia de galactorrea en un grado moderado, que se siente un poco molesta.
3	Galactorrea muy pronunciada y claramente molesta.

4.10 Ginecomastia Desarrollo excesivo de las glándulas mamarias en el varón.	
0	Sin ginecomastia.
1	Presencia de ginecomastia en un grado muy ligero en comparación con el estado habitual.
2	Ginecomastia claramente presente; sin embargo, solo complica al paciente cuando está desvestido.
3	Ginecomastia presente en un grado tan grave que afecta al paciente estéticamente, ya que puede observarse incluso cuando está vestido.

4.11 Aumento del deseo sexual Aumento del deseo de actividad sexual.	
0	Sin aumento o aumento dudoso del deseo sexual.
1	Ligero aumento que, no obstante, aún es considerado natural por la pareja.
2	Claro aumento que ha dado lugar a comentarios y discusiones con la pareja.
3	Cuando el deseo habitual ha aumentado a un grado tan intenso que la vida del paciente con su pareja se ve considerablemente alterada.

Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P, et al: The UKU Side Effect Rating Scale: a new comprehensive rating scale for psychotropic drugs, and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. Acta Psychiatrica Scandinavica Suppl 76:1-100, 1987.

SUNOVION D1050302 Lurasidone HCl 200mg, 400mg, 600mg, 800mg, 1200mg, 1600mg, 2000mg, 2400mg, 2800mg, 3200mg, 3600mg, 4000mg, 4400mg, 4800mg, 5200mg, 5600mg, 6000mg, 6400mg, 6800mg, 7200mg, 7600mg, 8000mg, 8400mg, 8800mg, 9200mg, 9600mg, 10000mg, 10400mg, 10800mg, 11200mg, 11600mg, 12000mg, 12400mg, 12800mg, 13200mg, 13600mg, 14000mg, 14400mg, 14800mg, 15200mg, 15600mg, 16000mg, 16400mg, 16800mg, 17200mg, 17600mg, 18000mg, 18400mg, 18800mg, 19200mg, 19600mg, 20000mg, 20400mg, 20800mg, 21200mg, 21600mg, 22000mg, 22400mg, 22800mg, 23200mg, 23600mg, 24000mg, 24400mg, 24800mg, 25200mg, 25600mg, 26000mg, 26400mg, 26800mg, 27200mg, 27600mg, 28000mg, 28400mg, 28800mg, 29200mg, 29600mg, 30000mg, 30400mg, 30800mg, 31200mg, 31600mg, 32000mg, 32400mg, 32800mg, 33200mg, 33600mg, 34000mg, 34400mg, 34800mg, 35200mg, 35600mg, 36000mg, 36400mg, 36800mg, 37200mg, 37600mg, 38000mg, 38400mg, 38800mg, 39200mg, 39600mg, 40000mg, 40400mg, 40800mg, 41200mg, 41600mg, 42000mg, 42400mg, 42800mg, 43200mg, 43600mg, 44000mg, 44400mg, 44800mg, 45200mg, 45600mg, 46000mg, 46400mg, 46800mg, 47200mg, 47600mg, 48000mg, 48400mg, 48800mg, 49200mg, 49600mg, 50000mg, 50400mg, 50800mg, 51200mg, 51600mg, 52000mg, 52400mg, 52800mg, 53200mg, 53600mg, 54000mg, 54400mg, 54800mg, 55200mg, 55600mg, 56000mg, 56400mg, 56800mg, 57200mg, 57600mg, 58000mg, 58400mg, 58800mg, 59200mg, 59600mg, 60000mg, 60400mg, 60800mg, 61200mg, 61600mg, 62000mg, 62400mg, 62800mg, 63200mg, 63600mg, 64000mg, 64400mg, 64800mg, 65200mg, 65600mg, 66000mg, 66400mg, 66800mg, 67200mg, 67600mg, 68000mg, 68400mg, 68800mg, 69200mg, 69600mg, 70000mg, 70400mg, 70800mg, 71200mg, 71600mg, 72000mg, 72400mg, 72800mg, 73200mg, 73600mg, 74000mg, 74400mg, 74800mg, 75200mg, 75600mg, 76000mg, 76400mg, 76800mg, 77200mg, 77600mg, 78000mg, 78400mg, 78800mg, 79200mg, 79600mg, 80000mg, 80400mg, 80800mg, 81200mg, 81600mg, 82000mg, 82400mg, 82800mg, 83200mg, 83600mg, 84000mg, 84400mg, 84800mg, 85200mg, 85600mg, 86000mg, 86400mg, 86800mg, 87200mg, 87600mg, 88000mg, 88400mg, 88800mg, 89200mg, 89600mg, 90000mg, 90400mg, 90800mg, 91200mg, 91600mg, 92000mg, 92400mg, 92800mg, 93200mg, 93600mg, 94000mg, 94400mg, 94800mg, 95200mg, 95600mg, 96000mg, 96400mg, 96800mg, 97200mg, 97600mg, 98000mg, 98400mg, 98800mg, 99200mg, 99600mg, 100000mg, 100400mg, 100800mg, 101200mg, 101600mg, 102000mg, 102400mg, 102800mg, 103200mg, 103600mg, 104000mg, 104400mg, 104800mg, 105200mg, 105600mg, 106000mg, 106400mg, 106800mg, 107200mg, 107600mg, 108000mg, 108400mg, 108800mg, 109200mg, 109600mg, 110000mg, 110400mg, 110800mg, 111200mg, 111600mg, 112000mg, 112400mg, 112800mg, 113200mg, 113600mg, 114000mg, 114400mg, 114800mg, 115200mg, 115600mg, 116000mg, 116400mg, 116800mg, 117200mg, 117600mg, 118000mg, 118400mg, 118800mg, 119200mg, 119600mg, 120000mg, 120400mg, 120800mg, 121200mg, 121600mg, 122000mg, 122400mg, 122800mg, 123200mg, 123600mg, 124000mg, 124400mg, 124800mg, 125200mg, 125600mg, 126000mg, 126400mg, 126800mg, 127200mg, 127600mg, 128000mg, 128400mg, 128800mg, 129200mg, 129600mg, 130000mg, 130400mg, 130800mg, 131200mg, 131600mg, 132000mg, 132400mg, 132800mg, 133200mg, 133600mg, 134000mg, 134400mg, 134800mg, 135200mg, 135600mg, 136000mg, 136400mg, 136800mg, 137200mg, 137600mg, 138000mg, 138400mg, 138800mg, 139200mg, 139600mg, 140000mg, 140400mg, 140800mg, 141200mg, 141600mg, 142000mg, 142400mg, 142800mg, 143200mg, 143600mg, 144000mg, 144400mg, 144800mg, 145200mg, 145600mg, 146000mg, 146400mg, 146800mg, 147200mg, 147600mg, 148000mg, 148400mg, 148800mg, 149200mg, 149600mg, 150000mg, 150400mg, 150800mg, 151200mg, 151600mg, 152000mg, 152400mg, 152800mg, 153200mg, 153600mg, 154000mg, 154400mg, 154800mg, 155200mg, 155600mg, 156000mg, 156400mg, 156800mg, 157200mg, 157600mg, 158000mg, 158400mg, 158800mg, 159200mg, 159600mg, 160000mg, 160400mg, 160800mg, 161200mg, 161600mg, 162000mg, 162400mg, 162800mg, 163200mg, 163600mg, 164000mg, 164400mg, 164800mg, 165200mg, 165600mg, 166000mg, 166400mg, 166800mg, 167200mg, 167600mg, 168000mg, 168400mg, 168800mg, 169200mg, 169600mg, 170000mg, 170400mg, 170800mg, 171200mg, 171600mg, 172000mg, 172400mg, 172800mg, 173200mg, 173600mg, 174000mg, 174400mg, 174800mg, 175200mg, 175600mg, 176000mg, 176400mg, 176800mg, 177200mg, 177600mg, 178000mg, 178400mg, 178800mg, 179200mg, 179600mg, 180000mg, 180400mg, 180800mg, 181200mg, 181600mg, 182000mg, 182400mg, 182800mg, 183200mg, 183600mg, 184000mg, 184400mg, 184800mg, 185200mg, 185600mg, 186000mg, 186400mg, 186800mg, 187200mg, 187600mg, 188000mg, 188400mg, 188800mg, 189200mg, 189600mg, 190000mg, 190400mg, 190800mg, 191200mg, 191600mg, 192000mg, 192400mg, 192800mg, 193200mg, 193600mg, 194000mg, 194400mg, 194800mg, 195200mg, 195600mg, 196000mg, 196400mg, 196800mg, 197200mg, 197600mg, 198000mg, 198400mg, 198800mg, 199200mg, 199600mg, 200000mg, 200400mg, 200800mg, 201200mg, 201600mg, 202000mg, 202400mg, 202800mg, 203200mg, 203600mg, 204000mg, 204400mg, 204800mg, 205200mg, 205600mg, 206000mg, 206400mg, 206800mg, 207200mg, 207600mg, 208000mg, 208400mg, 208800mg, 209200mg, 209600mg, 210000mg, 210400mg, 210800mg, 211200mg, 211600mg, 212000mg, 212400mg, 212800mg, 213200mg, 213600mg, 214000mg, 214400mg, 214800mg, 215200mg, 215600mg, 216000mg, 216400mg, 216800mg, 217200mg, 217600mg, 218000mg, 218400mg, 218800mg, 219200mg, 219600mg, 220000mg, 220400mg, 220800mg, 221200mg, 221600mg, 222000mg, 222400mg, 222800mg, 223200mg, 223600mg, 224000mg, 224400mg, 224800mg, 225200mg, 225600mg, 226000mg, 226400mg, 226800mg, 227200mg, 227600mg, 228000mg, 228400mg, 228800mg, 229200mg, 229600mg, 230000mg, 230400mg, 230800mg, 231200mg, 231600mg, 232000mg, 232400mg, 232800mg, 233200mg, 233600mg, 234000mg, 234400mg, 234800mg, 235200mg, 235600mg, 236000mg, 236400mg, 236800mg, 237200mg, 237600mg, 238000mg, 238400mg, 238800mg, 239200mg, 239600mg, 240000mg, 240400mg, 240800mg, 241200mg, 241600mg, 242000mg, 242400mg, 242800mg, 243200mg, 243600mg, 244000mg, 244400mg, 244800mg, 245200mg, 245600mg, 246000mg, 246400mg, 246800mg, 247200mg, 247600mg, 248000mg, 248400mg, 248800mg, 249200mg, 249600mg, 250000mg, 250400mg, 250800mg, 251200mg, 251600mg, 252000mg, 252400mg, 252800mg, 253200mg, 253600mg, 254000mg, 254400mg, 254800mg, 255200mg, 255600mg, 256000mg, 256400mg, 256800mg, 257200mg, 257600mg, 258000mg, 258400mg, 258800mg, 259200mg, 259600mg, 260000mg, 260400mg, 260800mg, 261200mg, 261600mg, 262000mg, 262400mg, 262800mg, 263200mg, 263600mg, 264000mg, 264400mg, 264800mg, 265200mg, 265600mg, 266000mg, 266400mg, 266800mg, 267200mg, 267600mg, 268000mg, 268400mg, 268800mg, 269200mg, 269600mg, 270000mg, 270400mg, 270800mg, 271200mg, 271600mg, 272000mg, 272400mg, 272800mg, 273200mg, 273600mg, 274000mg, 274400mg, 274800mg, 275200mg, 275600mg, 276000mg, 276400mg, 276800mg, 277200mg, 277600mg, 278000mg, 278400mg, 278800mg, 279200mg, 279600mg, 280000mg, 280400mg, 280800mg, 281200mg, 281600mg, 282000mg, 282400mg, 282800mg, 283200mg, 283600mg, 284000mg, 284400mg, 284800mg, 285200mg, 285600mg, 286000mg, 286400mg, 286800mg, 287200mg, 287600mg, 288000mg, 288400mg, 288800mg, 289200mg, 289600mg, 290000mg, 290400mg, 290800mg, 291200mg, 291600mg, 292000mg, 292400mg, 292800mg, 293200mg, 293600mg, 294000mg, 294400mg, 294800mg, 295200mg, 295600mg, 296000mg, 296400mg, 296800mg, 297200mg, 297600mg, 298000mg, 298400mg, 298800mg, 299200mg, 299600mg, 300000mg, 300400mg, 300800mg, 301200mg, 301600mg, 302000mg, 302400mg, 302800mg, 303200mg, 303600mg, 304000mg, 304400mg, 304800mg, 305200mg, 305600mg, 306000mg, 306400mg, 306800mg, 307200mg, 307600mg, 308000mg, 308400mg, 308800mg, 309200mg, 309600mg, 310000mg, 310400mg, 310800mg, 311200mg, 311600mg, 312000mg, 312400mg, 312800mg, 313200mg, 313600mg, 314000mg, 314400mg, 314800mg, 315200mg, 315600mg, 316000mg, 316400mg, 316800mg, 317200mg, 317600mg, 318000mg, 318400mg, 318800mg, 319200mg, 319600mg, 320000mg, 320400mg, 320800mg, 321200mg, 321600mg, 322000mg, 322400mg, 322800mg, 323200mg, 323600mg, 324000mg, 324400mg, 324800mg, 325200mg, 325600mg, 326000mg, 326400mg, 326800mg, 327200mg, 327600mg, 328000mg, 328400mg, 328800mg, 329200mg, 329600mg, 330000mg, 330400mg, 330800mg, 331200mg, 331600mg, 332000mg, 332400mg, 332800mg, 333200mg, 333600mg, 334000mg, 334400mg, 334800mg, 335200mg, 335600mg, 336000mg, 336400mg, 336800mg, 337200mg, 337600mg, 338000mg, 338400mg, 338800mg, 339200mg, 339600mg, 340000mg, 340400mg, 340800mg, 341200mg, 341600mg, 342000mg, 342400mg, 342800mg, 343200mg, 343600mg, 344000mg, 344400mg, 344800mg, 345200mg, 345600mg, 346000mg, 346400mg, 346800mg, 347200mg, 347600mg, 348000mg, 348400mg, 348800mg, 349200mg, 349600mg, 350000mg, 350400mg, 350800mg, 351200mg, 351600mg, 352000mg, 352400mg, 352800mg, 353200mg, 353600mg, 354000mg, 354400mg, 354800mg, 355200mg, 355600mg, 356000mg, 356400mg, 356800mg, 357200mg, 357600mg, 358000mg, 358400mg, 358800mg, 359200mg, 359600mg, 360000mg, 360400mg, 360800mg, 361200mg, 361600mg, 362000mg, 362400mg, 362800mg, 363200mg, 363600mg, 364000mg, 364400mg, 364800mg, 365200mg, 365600mg, 366000mg, 366400mg, 366800mg, 367200mg, 367600mg, 368000mg, 368400mg, 368800mg, 369200mg, 369600mg, 370000mg, 370400mg, 370800mg, 371200mg, 371600mg, 372000mg, 372400mg, 372800mg, 373200mg, 373600mg, 374000mg, 374400mg, 374800mg, 375200mg, 375600mg, 376000mg, 376400mg, 376800mg, 377200mg, 377600mg, 378000mg, 378400mg, 378800mg, 379200mg, 379600mg, 380000mg, 380400mg, 380800mg, 381200mg, 381600mg, 382000mg, 382400mg, 382800mg, 383200mg, 383600mg, 384000mg, 384400mg, 384800mg, 385200mg, 385600mg, 386000mg, 386400mg, 386800mg, 387200mg, 387600mg, 388000mg, 388400mg, 388800mg, 389200mg, 389600mg, 390000mg, 390400mg, 390800mg, 391200mg, 391600mg, 392000mg, 392400mg, 392800mg, 393200mg, 393600mg, 394000mg, 394400mg, 394800mg, 395200mg, 395600mg, 396000mg, 396400mg, 396800mg, 397200mg, 397600mg, 398000mg, 398400mg, 398800mg, 399200mg, 399600mg, 400000mg, 400400mg, 400800mg, 401200mg, 401600mg, 402000mg, 402400mg, 402800mg, 403200mg, 403600mg, 404000mg, 404400mg, 404800mg, 405200mg, 405600mg, 406000mg, 406400mg, 406800mg, 407200mg, 407600mg, 408000mg, 408400mg, 408800mg, 409200mg, 409600mg, 410000mg, 410400mg, 410800mg, 411200mg, 411600mg, 412000mg, 412400mg, 412800mg, 413200mg, 413600mg, 414000mg, 414400mg, 414800mg, 415200mg, 415600mg, 416000mg, 416400mg, 416800mg, 417200mg, 417600mg, 418000mg, 418400mg, 418800mg, 419200mg, 419600mg, 420000mg, 420400mg, 420800mg, 421200mg, 421600mg, 422000mg, 422400mg, 422800mg, 423200mg, 423600mg, 424000mg, 424400mg, 424800mg, 425200mg, 425600mg, 426000mg, 426400mg, 426800mg, 427200mg, 427600mg, 428000mg, 428400mg, 428800mg, 429200mg, 429600mg, 430000mg, 430400mg, 430800mg, 431200mg, 431600mg, 432000mg, 432400mg, 432800mg, 433200mg, 433600mg, 434000mg, 434400mg, 434800mg, 435200mg, 435600mg, 436000mg, 436400mg, 436800mg, 437200mg, 437600mg, 438000mg, 438400mg, 438800mg, 439200mg, 439600mg, 440000mg, 440400mg, 440800mg, 441200mg, 441600mg, 442000mg, 442400mg, 442800mg, 443200mg, 443600mg, 444000mg, 444400mg, 444800mg, 445200mg, 445600mg, 446000mg, 446400mg, 446800mg, 447200mg, 447600mg, 448000mg, 448400mg, 448800mg, 449200mg, 449600mg, 450000mg, 450400mg, 450800mg, 451200mg, 451600mg, 452000mg, 452400mg, 452800mg, 453200mg, 453600mg, 454000mg, 454400mg, 454800mg, 455200mg, 455600mg, 456000mg, 456400mg, 456800mg, 457200mg, 457600mg, 458000mg, 458400mg, 458800mg, 459200mg, 459600mg, 460000mg, 460400mg, 460800mg, 461200mg, 461600mg, 462000mg, 462400mg, 462800mg, 463200mg, 463600mg, 464000mg, 464400mg, 464800mg, 465200mg, 465600mg, 466000mg, 466400mg, 466800mg, 467200mg, 467600mg, 468000mg, 468400mg, 468800mg, 469200mg, 469600mg, 470000mg, 470400mg, 470800mg, 471200mg, 471600mg, 472000mg, 472400mg, 472800mg, 473200mg, 473600mg, 474000mg, 474400mg, 474800mg, 475200mg, 475600mg, 476000mg, 476400mg, 476800mg, 477200mg, 477600mg, 478000mg, 478400mg, 478800mg, 479200mg, 479600mg, 480000mg, 480400mg, 480800mg, 481200mg, 481600mg, 482000mg, 482400mg, 482800mg, 483200mg, 483600mg, 484000mg, 484400mg, 484800mg, 485200mg, 485600mg, 486000mg, 486400mg, 486800mg, 487200mg, 487600mg, 488000mg, 488400mg, 488800mg, 489200mg, 489600mg, 490000mg, 490400mg, 490800mg, 491200mg, 491600mg, 492000mg, 492400mg, 492800mg, 493200mg, 493600mg, 494000mg, 494400mg, 494800mg, 495200mg, 495600mg, 496000mg, 496400mg, 496800mg, 497200mg, 497600mg, 498000mg, 498400mg, 498800mg, 499200mg, 499600mg, 500000mg, 500400mg, 500800mg, 501200mg, 501600mg, 502000mg, 502400mg, 502800mg, 503200mg, 503600mg, 504000mg, 504400mg, 504800mg, 505200mg, 505600mg, 506000mg, 5

Sunovion Lurasidone Protocol D1050302												
Patient Initials			Visit No.			Subject ID						
						3	0	2				

4.12 Disminución del deseo sexual	
Reducción del deseo de actividad sexual.	
0	Sin disminución o disminución dudosa del deseo sexual.
1	Ligera disminución del deseo de actividad sexual, pero sin causarle complicaciones al paciente.
2	Reducción evidente del deseo y el interés del paciente por las actividades sexuales, de manera tal que se convierte en un problema para el paciente.
3	El deseo y el interés han disminuido a un grado tal que las relaciones sexuales ocurren con extremadamente poca frecuencia o han finalizado.

4.13 Disfunción eréctil	
Dificultad para lograr o mantener una erección.	
0	Sin disfunción eréctil o disfunción eréctil dudosa.
1	Capacidad ligeramente disminuida de lograr o mantener una erección.
2	Un cambio evidente en la capacidad del paciente de lograr o mantener una erección.
3	El paciente casi nunca (o nunca) puede lograr o mantener una erección.

4.14 Disfunción eyaculatoria	
Disfunción de la capacidad del paciente para controlar la eyaculación. Incluye: a) eyaculación precoz o b) eyaculación retardada. En la hoja de puntaje se debe indicar si a) o b) están presentes.	
0	Sin disfunción eyaculatoria o disfunción eyaculatoria dudosa.
1	Para el paciente es un poco más difícil de lo normal controlar la eyaculación, pero no le causa problemas.
2	Un cambio evidente en la capacidad del paciente de controlar la eyaculación, de manera tal que se convierte en un problema para él.
3	La capacidad del paciente de controlar la eyaculación está afectada en un grado tal que se ha convertido en un problema dominante en sus relaciones sexuales y, por lo tanto, influye en gran medida en su experiencia del orgasmo.

4.15 Disfunción orgásmica	
Dificultad para alcanzar o experimentar un orgasmo satisfactorio.	
0	Sin disfunción orgásmica o disfunción orgásmica dudosa.
1	Para el paciente es más difícil de lo normal alcanzar un orgasmo y/o la experiencia del orgasmo está ligeramente afectada.
2	El paciente indica que hay un cambio evidente en la capacidad para alcanzar el orgasmo y/o en la experiencia del orgasmo. Este cambio ha alcanzado un grado tal que causa problemas al paciente.
3	Cuando el paciente casi nunca o nunca puede alcanzar un orgasmo y/o la experiencia del orgasmo se ve notablemente reducida.

APÉNDICE K

ÍNDICE DE CALIDAD DE SUEÑO DE PITTSBURGH

PSQI^{2006,2007}: Pittsburgh Sleep Quality Index. Índice de Calidad del sueño de Pittsburgh

INSTRUCCIONES: Las siguientes cuestiones hacen referencia a tus **hábitos de sueño sólo durante el último mes**. Tus respuestas deben **reflejar fielmente lo ocurrido la mayoría de días y noches del último mes**. Por favor contesta a todas las preguntas.

1. Durante el último mes, ¿a qué hora solías acostarte por la noche?

HORA HABITUAL DE ACOSTARSE: _____

2. Durante el último mes, ¿cuánto tiempo (en minutos) te ha costado quedarte dormido después de acostarte por las noches?

NÚMERO DE MINUTOS PARA CONCILIAR EL SUEÑO: _____

3. Durante el último mes, ¿a qué hora te has levantado habitualmente por la mañana?

HORA HABITUAL DE LEVANTARSE: _____

4. Durante el último mes, ¿cuántas horas de sueño real has mantenido por las noches? (puede ser diferente del número de horas que estuviste acostado)

HORAS DE SUEÑO POR NOCHE: _____

Para cada una de las cuestiones siguientes, selecciona la respuesta más adecuada a tu situación. Por favor contesta todas las preguntas de detrás de la página.

5. Durante el último mes, ¿con qué frecuencia has tenido un sueño alterado a consecuencia de....?

(a) no poder conciliar el sueño después de 30 minutos de intentarlo:

- | | | | |
|--|---|--|---|
| <input type="checkbox"/> No me ha ocurrido durante el último mes | <input type="checkbox"/> Menos de una vez a la semana | <input type="checkbox"/> Una o dos veces a la semana | <input type="checkbox"/> Tres o más veces a la semana |
|--|---|--|---|

(b) despertarse en mitad de la noche o de madrugada:

- | | | | |
|--|---|--|---|
| <input type="checkbox"/> No me ha ocurrido durante el último mes | <input type="checkbox"/> Menos de una vez a la semana | <input type="checkbox"/> Una o dos veces a la semana | <input type="checkbox"/> Tres o más veces a la semana |
|--|---|--|---|

(c) tener que ir al baño:

- | | | | |
|--|---|--|---|
| <input type="checkbox"/> No me ha ocurrido durante el último mes | <input type="checkbox"/> Menos de una vez a la semana | <input type="checkbox"/> Una o dos veces a la semana | <input type="checkbox"/> Tres o más veces a la semana |
|--|---|--|---|

(d) no poder respirar adecuadamente:

- | | | | |
|--|---|--|---|
| <input type="checkbox"/> No me ha ocurrido durante el último mes | <input type="checkbox"/> Menos de una vez a la semana | <input type="checkbox"/> Una o dos veces a la semana | <input type="checkbox"/> Tres o más veces a la semana |
|--|---|--|---|

(e) tos o ronquidos:

- | | | | |
|--|---|--|---|
| <input type="checkbox"/> No me ha ocurrido durante el último mes | <input type="checkbox"/> Menos de una vez a la semana | <input type="checkbox"/> Una o dos veces a la semana | <input type="checkbox"/> Tres o más veces a la semana |
|--|---|--|---|

(f) sensación de frío:

- | | | | |
|--|---|--|---|
| <input type="checkbox"/> No me ha ocurrido durante el último mes | <input type="checkbox"/> Menos de una vez a la semana | <input type="checkbox"/> Una o dos veces a la semana | <input type="checkbox"/> Tres o más veces a la semana |
|--|---|--|---|

(g) sensación de calor:

- | | | | |
|--|---|--|---|
| <input type="checkbox"/> No me ha ocurrido durante el último mes | <input type="checkbox"/> Menos de una vez a la semana | <input type="checkbox"/> Una o dos veces a la semana | <input type="checkbox"/> Tres o más veces a la semana |
|--|---|--|---|

(h) pesadillas

- | | | | |
|--|---|--|---|
| <input type="checkbox"/> No me ha ocurrido durante el último mes | <input type="checkbox"/> Menos de una vez a la semana | <input type="checkbox"/> Una o dos veces a la semana | <input type="checkbox"/> Tres o más veces a la semana |
|--|---|--|---|

(i) sentir dolor

- ☐ No me ha ocurrido durante el último mes ☐ Menos de una vez a la semana ☐ Una o dos veces a la semana ☐ Tres o más veces a la semana

(j) otra causa(s), describir: _____

¿Con qué frecuencia ha tenido un sueño alterado a consecuencia de este problema?

- ☐ No me ha ocurrido durante el último mes ☐ Menos de una vez a la semana ☐ Una o dos veces a la semana ☐ Tres o más veces a la semana

6. Durante el último mes, ¿cómo calificarías, en general, la calidad de tu sueño?

- ☐ Muy buena
☐ Bastante buena
☐ Bastante mala
☐ Muy mala

7. Durante el último mes, ¿con qué frecuencia tuviste que tomar medicinas (prescritas o automedicadas) para poder dormir?

- ☐ No me ha ocurrido durante el último mes ☐ Menos de una vez a la semana ☐ Una o dos veces a la semana ☐ Tres o más veces a la semana

8. Durante el último mes, ¿con qué frecuencia tuviste dificultad para mantenerte despierto mientras conducías, comías o desarrollabas alguna actividad social?

- ☐ No me ha ocurrido durante el último mes ☐ Menos de una vez a la semana ☐ Una o dos veces a la semana ☐ Tres o más veces a la semana

9. Durante el último mes, ¿cómo de problemático ha resultado para ti el mantener el entusiasmo por hacer las cosas?

- ☐ No ha resultado problemático en absoluto
☐ Sólo ligeramente problemático
☐ Moderadamente problemático
☐ Muy problemático

10. ¿Tienes pareja o compañero/a de habitación?

- ☐ No tengo pareja ni compañero/a de habitación
☐ Si tengo pero duerme en otra habitación
☐ Si tengo, pero duerme en la misma habitación y distinta cama
☐ Si tengo y duerme en la misma cama

Si tienes pareja o compañero/a de habitación con el que duermes, con qué frecuencia, durante el último mes, te ha dicho que has tenido...

(a) ronquido fuertes

- ☐ No me ha ocurrido durante el último mes ☐ Menos de una vez a la semana ☐ Una o dos veces a la semana ☐ Tres o más veces a la semana

(b) largas pausas entre las respiraciones mientras dormía

- ☐ No me ha ocurrido durante el último mes ☐ Menos de una vez a la semana ☐ Una o dos veces a la semana ☐ Tres o más veces a la semana

(c) temblor o sacudidas de las piernas mientras dormía

- | | | | |
|--|---|--|---|
| <input type="checkbox"/> No me ha ocurrido durante el último mes | <input type="checkbox"/> Menos de una vez a la semana | <input type="checkbox"/> Una o dos veces a la semana | <input type="checkbox"/> Tres o más veces a la semana |
|--|---|--|---|

(d) episodios de desorientación o confusión durante el sueño

- | | | | |
|--|---|--|---|
| <input type="checkbox"/> No me ha ocurrido durante el último mes | <input type="checkbox"/> Menos de una vez a la semana | <input type="checkbox"/> Una o dos veces a la semana | <input type="checkbox"/> Tres o más veces a la semana |
|--|---|--|---|

(e) otro tipo de trastorno mientras dormía, por favor descríbelo: _____

- | | | | |
|--|---|--|---|
| <input type="checkbox"/> No me ha ocurrido durante el último mes | <input type="checkbox"/> Menos de una vez a la semana | <input type="checkbox"/> Una o dos veces a la semana | <input type="checkbox"/> Tres o más veces a la semana |
|--|---|--|---|

Interpretación: Las 4 primeras preguntas se contestan de forma concreta. Las restantes se contestan mediante una escala con 4 grados. Al ser corregido sólo se valoran las 16 primeras preguntas, que son las que debe contestar el propio sujeto (las 5 últimas las debería contestar el compañero de cama). De la puntuación se obtienen 7 puntuaciones que nos informan de otros tantos componentes de la calidad de sueño: calidad subjetiva, latencia de sueño, duración de sueño, "eficiencia de sueño", perturbaciones de sueño (frecuencia de alteraciones como tos, ronquidos, calor, frío...), uso de medicación hipnótica, disfunción diurna (facilidad para dormirse realizando alguna actividad como cansancio). Cada componente recibe una puntuación discreta que puede ir de 0 a 3. Una puntuación 0 indica que no existen problemas a ese respecto, mientras que si es de 3 señala graves problemas a ese nivel. La suma de las puntuaciones obtenidas en cada uno de los componentes parciales genera una puntuación total (PT), que puede ir de 0-21. Según Buysse y cols, una PT de 5 sería el punto de corte que separaría a los sujetos que tienen buena calidad de sueño de aquellos que la tienen mala; una puntuación igual o inferior a 5 señalaría a los buenos dormidores.

RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

Luis Armando Centeno Gándara

Candidato para el Grado de Especialidad en Psiquiatría

Tesis: EFICACIA Y SEGURIDAD DE L-GLUTAMINA PARA EL TRATAMIENTO DEL TRASTORNO DE ANSIEDAD GENERALIZADA: UN ESTUDIO ALEATORIZADO, DOBLE CIEGO Y CONTROLADO CONTRA PLACEBO

Campo de Estudio: Psiquiatría, Ciencias de la Salud.

Biografía: Nacido en Guadalajara, Jalisco, el 11 de octubre de 1991. Hijo de María Elena Gándara Fernández y Luis Alberto Centeno Dueñas.

Educación: Médico Cirujano y Partero por la Universidad de Guadalajara, el 23 de febrero de 2017.